

Aus der Medizinischen Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. H. G. Lasch

Elektrokardiographische Untersuchungen an Kaninchen nach akuter Verlegung der Lungenstrombahn mit SEPHADEX^R

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des
Bereichs Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Peter Hoffmann
aus Bochum

Gießen
1972

Aus der Medizinischen Klinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. H. G. Lasch

Elektrokardiographische Untersuchungen an Kaninchen nach akuter Verlegung der Lungenstrombahn mit SEPHADEX^R

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des
Bereichs Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Peter Hoffmann
aus Bochum

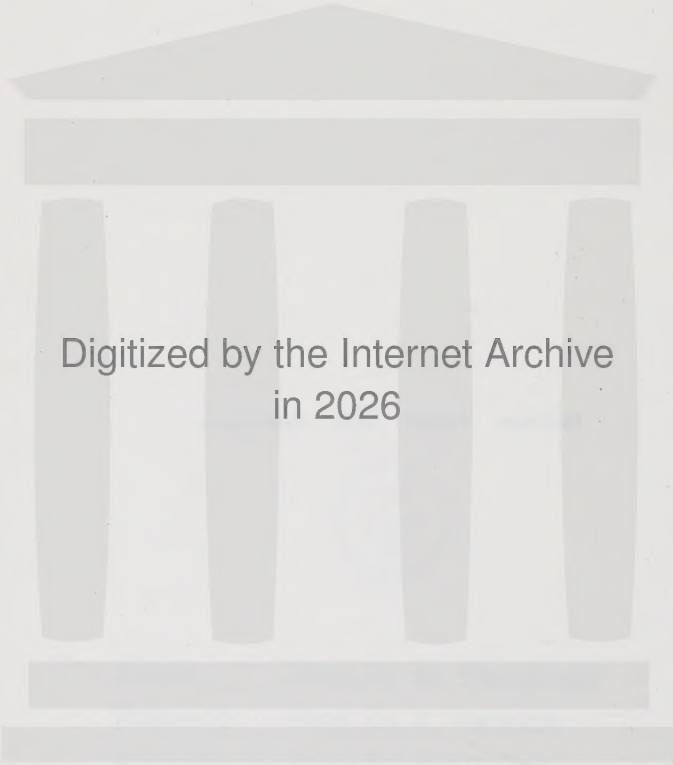
Gießen
1972



Dekan: Prof. Dr. Hj. Staudinger
Referent: Prof. Dr. F. Heinrich
Korreferent: Prof. Dr. H. Neuhof

1. Einleitung zur zweiten Auflage	1
2. Inhalt	2
3. Zusammenfassung der ersten Auflage	3
4. Begründung der zweiten Auflage	4
5. Inhaltsverzeichnis	5
6. Zusammenfassung	6
7. Zusammenfassung	7
8. Zusammenfassung	8
9. Zusammenfassung	9
10. Zusammenfassung	10
11. Zusammenfassung	11
12. Zusammenfassung	12
13. Zusammenfassung	13
14. Zusammenfassung	14
15. Zusammenfassung	15
16. Zusammenfassung	16
17. Zusammenfassung	17
18. Zusammenfassung	18
19. Zusammenfassung	19
20. Zusammenfassung	20
21. Zusammenfassung	21
22. Zusammenfassung	22
23. Zusammenfassung	23
24. Zusammenfassung	24
25. Zusammenfassung	25
26. Zusammenfassung	26
27. Zusammenfassung	27
28. Zusammenfassung	28
29. Zusammenfassung	29
30. Zusammenfassung	30
31. Zusammenfassung	31
32. Zusammenfassung	32
33. Zusammenfassung	33
34. Zusammenfassung	34
35. Zusammenfassung	35
36. Zusammenfassung	36
37. Zusammenfassung	37
38. Zusammenfassung	38
39. Zusammenfassung	39
40. Zusammenfassung	40
41. Zusammenfassung	41
42. Zusammenfassung	42
43. Zusammenfassung	43
44. Zusammenfassung	44
45. Zusammenfassung	45
46. Zusammenfassung	46
47. Zusammenfassung	47
48. Zusammenfassung	48
49. Zusammenfassung	49
50. Zusammenfassung	50
51. Zusammenfassung	51
52. Zusammenfassung	52
53. Zusammenfassung	53
54. Zusammenfassung	54
55. Zusammenfassung	55
56. Zusammenfassung	56
57. Zusammenfassung	57
58. Zusammenfassung	58
59. Zusammenfassung	59
60. Zusammenfassung	60
61. Zusammenfassung	61
62. Zusammenfassung	62
63. Zusammenfassung	63
64. Zusammenfassung	64
65. Zusammenfassung	65
66. Zusammenfassung	66
67. Zusammenfassung	67
68. Zusammenfassung	68
69. Zusammenfassung	69
70. Zusammenfassung	70
71. Zusammenfassung	71
72. Zusammenfassung	72
73. Zusammenfassung	73
74. Zusammenfassung	74
75. Zusammenfassung	75
76. Zusammenfassung	76
77. Zusammenfassung	77
78. Zusammenfassung	78
79. Zusammenfassung	79
80. Zusammenfassung	80
81. Zusammenfassung	81
82. Zusammenfassung	82
83. Zusammenfassung	83
84. Zusammenfassung	84
85. Zusammenfassung	85
86. Zusammenfassung	86
87. Zusammenfassung	87
88. Zusammenfassung	88
89. Zusammenfassung	89
90. Zusammenfassung	90
91. Zusammenfassung	91
92. Zusammenfassung	92
93. Zusammenfassung	93
94. Zusammenfassung	94
95. Zusammenfassung	95
96. Zusammenfassung	96
97. Zusammenfassung	97
98. Zusammenfassung	98
99. Zusammenfassung	99
100. Zusammenfassung	100

Meinem Vater zum Gedenken



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhalt

	Seite
I. Einleitung und Fragestellung	1
II. Methodik	5
1. Untersuchungstechnik und Geräte	5
2. Materialien und Pharmaka	8
3. Statistik	9
III. Ergebnisse	10
A Vorversuche	10
1. Vorbemerkungen	10
2. Methodische Einzelheiten	10
3. Allgemeine Verträglichkeit	13
Histologische Befunde	17
4. Elektrokardiographische Befunde	18
4.1 Lagetyp	18
4.2 Herzfrequenz	18
4.3 Herzrhythmus	18
4.3.1 Schweregrad der Rhythmusstörungen	19
4.3.2 Formanalyse der ventrikulären Extrasystolen	24
4.4 Erregungsausbreitung und -rückbildung	26
5. Einfluß der Narkose	28
B Hauptversuche	29
1. Vorbemerkungen	29
2. Methodische Einzelheiten	29
3. Allgemeine Verträglichkeit	32

4. Elektrokardiographische Befunde	34
4.1 Herzfrequenz	34
4.2 Herzrhythmus	37
4.3 Erregungsausbreitung und -rückbildung	48
4.4 Herzrhythmusstörungen in Abhängigkeit von der Vormedikation	49
4.5 Unterschiede zwischen narkotisierten und nichtnarkotisierten Tieren	50
4.6 Röntgenologische Herzgrößenbestimmung	50
4.7 Hämodynamische Befunde	53
IV. Diskussion	63
V. Zusammenfassung	66
Literatur	

I. Einleitung und Fragestellung

Elektrokardiographische Beobachtungen an Kaninchen nach intravenöser Injektion von Endotoxin, Histamin und Serotonin (HEINRICH; HEINRICH und MENTEL; LEIDEL) hatten das Auftreten ventrikulärer Extrasystolen mit Neigung zu Rhythmisierung gezeigt. Die genauere Formanalyse dieser Rhythmusstörungen hatte eine linksschenkelblockartige Deformierung der QRS-Gruppe ergeben, die für eine rechtsventrikuläre Lokalisation des heterotopen Reizbildungsortes sprach. Neben diesen Befunden waren diskrete Zeichen eines akuten Cor pulmonale beobachtet worden, die als McGinn-White-Syndrom bekannt sind. Diese Beobachtungen hatten die Annahme nahegelegt, daß die unter der Wirkung von Endotoxin, Histamin und Serotonin auftretenden Herzrhythmusstörungen Folge einer akuten Druckbelastung des rechten Ventrikels sind. Damit erhob sich die Frage, ob auch eine mechanische Verlegung des Lumens der Lungenstrombahn gleiche oder ähnliche Veränderungen im Elektrokardiogramm hervorzurufen vermag.

In der Literatur sind verschiedene Methoden zur mechanischen Verlegung der Lungenstrombahn im Tierexperiment benutzt worden. Die dabei beschriebenen elektrokardiographischen Veränderungen bezogen sich in erster Linie auf Veränderungen des Kammerendteils, während Rhythmusstörungen meist nur am Rande erwähnt wurden.

MEESSEN (23) konnte nach Injektion von Glasperlen mit einem Druckmesser von 1,9 bis 2,8 mm bei fünf Kaninchen immer ein McGinn-White-Syndrom und viermal rechtsventrikuläre Extrasystolen zeigen. Bei fünf von 11 Kaninchen beschrieben HEINE und NAGEL (7) außer einem McGinn-White-Syndrom hauptsächlich rechts-

ventrikuläre Rhythmusstörungen als Folge einer venösen Luftembolie. Sie registrierten dies jedoch nur bei jenen Tieren, die in Rückenlage auf einem Brett fixiert waren, während sie bei arterieller Luftembolie nur bei einem von 10 Tieren Extrasystolen sahen. Die Untersucher machten ferner auf die Neigung zu Bigeminie aufmerksam, diskutierten aber wegen der kurzen PQ-Zeit ein Wolff-Parkinson-White-Syndrom und führten die elektrokardiographischen Veränderungen ebenso wie KERBER (15) auf eine coronare Durchblutungsstörung infolge behinderten Abflusses zurück. Aufgrund der Originalabbildungen sollten ihre Befunde ebenso wie die von WALDER (32) beschriebenen schenkelblockartigen Kurven als Kombinationssystolen gedeutet werden. Gleiches gilt auch für die Veränderungen, die LIEBERMAN (20) TAYLOR und WRIGHT (20) nach Trypsin-Infusionen, die zu pulmonaler und rechtsventrikulärer Thrombenbildung führten, im Elektrokardiogramm des Kaninchens bei 10 von 50 Tieren als intra-ventrikuläre Leitungsstörung (fragliches Wolff-Parkinson-White-Syndrom) ansahen. Die von ihnen als Rechtsabweichung gedeuteten Veränderungen der P-Welle sind wahrscheinlich durch T-P-Summation vorgetäuscht.

DOTTER und LUKAS (4) registrierten während dreiminütiger Verlegung eines Pulmonalarterienstammes bei acht Hunden keine signifikante Veränderung der Herzachse, sie zeichneten aber nach dem Aufblasen des Ballons "coupled rhythm" und kurze Salven ventrikulärer Tachykardie auf, die von ihnen als Folge mechanischer Irritation des Kammerseptums durch den Pulmonalarterienkatheter oder als Ausdruck fortgeschrittenen Rechtsherzversagens gedeutet wurden. Bei Hunden beschrieb SPANG (28) nach Abklemmung der Arteria pulmonalis neben anderen Veränderungen in 80 % der Fälle Extrasystolen.

MENDLOWITZ (24) führte die Vorhofs- bzw. Kammerextrasystolen auf eine mechanische Alteration des Vorhofs bzw. Ventrikels zurück, die er beim Hund während der Verlegung eines Pulmonalarterienstammes durch einen Ballonkatheter beobachtete. Ähnliche

ventrikuläre Rhythmusstörungen, wie sie in der hier vorliegenden Arbeit untersucht werden, beschrieben EGEDY, DUDITS und RADNAY (6) nach Luftembolie, ZUCKERMANN und Mitarbeiter (33) sowie MALINOW, KATZ und KONDO (21) während der Passage embolisierter Thromben beim Hund. In ihren Versuchen mit intravenöser Luftinjektion beim Hund beobachteten STRATMANN und UHLENBRUCK (29) relativ selten und nur terminal Kammerextrasystolen.

Injektion von Luft zur Erzeugung eines akuten Cor pulmonale erschien aus methodischen Gründen wenig geeignet, da die Zufuhr einer definierten Luftmenge auf einfachem Wege nicht genau zu handhaben ist und ferner ein Übertritt in den großen Kreislauf nach STRATMANN und UHLENBRUCK (29) nicht sicher auszuschließen ist, obwohl nach KERBER (15), der Luft intravenös injizierte, die Lungenkapillaren des Kaninchens erst bei einem pulmonalarteriellen Druck von 60 - 70 mm Hg luftdurchgängig sind. Traumatische oder experimentelle FetteMBOLIEN kamen für die Durchführung dieser Arbeit nicht in Frage, da KAULBACH (13) sowie KAULBACH und BENNINGER (14) hierbei Fetteinschwemmungen in das coronare und cerebrale Gefäßsystem von Ratte und Mensch feststellten. Ähnliches ist für Stärke-Körner und Bariumsulfataufschwemmungen von KNISELY und Mitarbeitern (16) bei Kaninchen nachgewiesen worden.

Aus diesem Grunde erschien die Injektion korpusculärer Substanzen besser geeignet, eine reine rechtsventrikuläre Druckbelastung ohne zusätzliche Verlegung der Coronararterien herbeizuführen, die ihrerseits wieder elektrokardiographische Veränderungen verursachen könnte. BÜCHNER und KÖNN (1) hatten dies mit Fibrinkoagula, DEXTER (3) sowie HYLAND und Mitarbeiter (10) mit Lycopodiumsporen, KÖNN und BERG (17) mit Polystyrol, KNISELY und Mitarbeiter (16) sowie CALDINI (2) und andere mit Glasperlen von 50 - 150 μ Durchmesser erreicht, wobei für die letztgenannte Substanz eine Dosis von 0,2 - 0,25 g pro kg als letal ermittelt wurde.

Das Ziel unserer Untersuchungen war es, durch intravenöse Injektion definierter Mengen von Korpuskeln bekannter Größe ein akutes Cor pulmonale zu erzeugen und dessen Auswirkungen auf das Elektrokardiogramm des Kaninchens zu analysieren. Insbesondere interessierte dabei, ob und in welcher Häufigkeit mit diesem Versuchsmodell Rhythmusstörungen auszulösen waren, welcher Art bzw. welchen Ursprungs diese waren, und ob ihre Auslösung eine Abhängigkeit von der Dosis injizierten Materials und den dadurch veränderten hämodynamischen Parametern erkennen ließ.

II. Methodik

1. Die Untersuchungen erfolgten an 66 Kaninchen beiderlei Geschlechts und verschiedener Rassen mit einem Körpergewicht zwischen 1800 und 4400 g. Von diesen wurden 36 Tiere zu Versuchen herangezogen. Futter und Trinkwasser wurden ad libidum angeboten.

Die Registrierung der Elektrokardiogramme erfolgte in Bauchlage der Tiere, die in etwa der normalen Kammlage entspricht und somit Muskelzittern weitgehend verhinderte.

Die Hinterpfoten hingen hierbei über die Tischkante herab. Durch beruhigende Maßnahmen, wie lockeres Handauflegen auf die Rückenpartie des Tieres, konnten plötzliches Aufspringen derselben und Abschütteln der Elektroden verhindert werden.

Als Elektroden dienten runde, zur Registrierung von Brustwandableitung beim Menschen übliche Plattenelektroden mit einem Durchmesser von 3 cm. Diese Elektroden wurden an Hinter- und Vorderpfoten mit Gummibändern befestigt.

Ein dazwischengelegtes, seifenwassergetränktes Zellstofffläppchen sorgte für einen guten Kontakt zwischen den ebenfalls mit Seifenwasserlösung angefeuchteten Pfoten und Elektroden. Die Verwendung von Stichelektroden oder vorhergehendes Rasieren des Felles erübrigte sich auf diese Weise. Die zu den Vorderpfoten führenden Kabel wurden in Körpfernähe gegen Bissverletzung durch darübergeschobene Papp- oder Kunststoffmanschetten geschützt.

Zur Aufzeichnung der elektrokardiographischen Kurven stand ein Multiscriptor der Firma Hellige aus Freiburg/Breisgau zur Verfügung, der eine Zeitkonstante von 2,2 Sekunden aufwies und maximal einen Papiervorschub von 100 mm Pro Sekunde und minimal von 1 mm pro Sekunde ermöglichte. Die Empfindlichkeit wurde so eingestellt, daß 1 mV Spannung einem Kurvenausschlag von 1,5 cm entsprach.

Für die Fragestellung dieser Arbeit wurde SEPHADEX G 75^R (siehe unter Materialien), dessen kugelige Teilchen einen Durchmesser von 40 - 120 μ aufweisen, angewandt. Mit dieser Teilchengröße ist ein Übertritt auch durch arteriovenöse Shunts, deren Durchmesser in Vitalbeobachtungen bei Kaninchen von IRWIN und Mitarbeitern (11) mit maximal 20 μ ermittelt wurde, in andere Organsysteme - DIXON und Mitarbeiter (3a) - sicher auszuschließen.

In einer zusätzlichen Versuchsgruppe (Gruppe R - Vorversuche) wurde vier Tieren SERPASIL^R (1,5 mg/kg Körpergewicht) intramuskulär appliziert, jeweils an zwei Tagen vor SEPHADEX^R - Injektion, um eine Entspeicherung von Serotonin aus den Blutplättchen zu bewirken. Wir gingen hierbei von der Vorstellung aus, daß es unter der Verlegung der Lungengefäße mit SEPHADEX^R zu einer Agglutination bzw. Zerstörung von Thrombozyten kommen könnte und daß die dabei freiwerdenden biogenen Amine ihrerseits die beobachteten elektrokardiographischen Veränderungen induzierten.

Bei einem Teil der Vorversuche wurde SEPHADEX^R in die Ohrrend-venen injiziert. Dieses Vorgehen erwies sich als ungeeignet, da ein Liegenbleiben der Substanz in den peripheren Venen nicht sicher auszuschließen ist. Aus diesem Grunde wurde SEPHADEX^R in den Hauptversuchen über einen Ohrvenenkatheter injiziert, der in Anlehnung an die Methodik von RODRIGUEZ-ERDMANN (26) mindestens 24 Stunden vor Versuchsbeginn in Lokalanästhesie mit 1 %igem Novocain eingeführt worden war. Bei einigen, in Narkose durchgeführten Untersuchungen war die Vena femoralis katheterisiert worden.

Bei Tieren mit alleiniger SEPHADEX^R - Applikation wurde meistens auf eine Narkose verzichtet, um einerseits eventuelle toxische Effekte der Anästhetica auf das Herzkreislaufsystem und um andererseits eine Beeinflussung reflektorischer

Vorgänge durch die Narkose auszuschalten. Dieses Vorgehen wirkte sich naturgemäß durch die Unruhe der Tiere nachteilig auf die elektrokardiographische Registrierung aus. Unruhe und Muskelzittern konnten jedoch bei geeigneter Behandlung der Kaninchen und Einschaltung der Frequenzblende weitgehend verhindert werden. Bei den Versuchen, in denen außerdem intracardiale Druckmessungen oder Röntgenuntersuchungen vorgenommen wurden, wurde fast immer eine Narkose mit Beta-Bromallyl-Butyl-barbitursäure oder Pentobarbital-Natrium durchgeführt.

Die Druckregistrierungen erfolgten unter Verwendung von Statnam-Druckaufnehmern (P 23 Ds) sowie Trägerfrequenzmessverstärkern und Registriergeräten der Firma Hellige. Intracardiale Druckmessungen wurden vorgenommen, um die zeitlichen Zusammenhänge von Allorhythmien und der akuten Verlegung des Lumens der Lungenstrombahn aufzeigen zu können.

Aus dem gleichen Grunde wurden Röntgenuntersuchungen durchgeführt: Mit dem plötzlich auftretenden Druckanstieg wurde eine massive Dilatation des rechten Ventrikels diskutiert, die nach vorangegangener Leeraufnahme durch fortlaufende Röntgenaufnahmen verifiziert werden sollte. Die Röntgenaufnahmen wurden mit einer Doppelfokusröhre vom Typ DA 1000 (Brennfleck 0,6 mm, Leistung 30 bzw. 50 kw) bei 150 cm Fokus-Filmabstand und Benutzung von Universalfolien bei 40 kv, 17 mAs und 0,2 Sekunden angefertigt. Die Ausmessung und Ausrechnung der Herzfläche erfolgte nach den Angaben von KÖHLER (27) und KAHLSTORF (12) unter Verwendung der Ellipsenformel. Da es sich um Vergleichsmessungen der Herzgrößenveränderung beim gleichen Tier handelte, wurde auf eine Korrektur der radiographischen Vergrößerung verzichtet.

2. Materialien

SEPHADEX G 75 ^R ist ein durch Querverbindung linearer Dextranmoleküle entstandenes dreidimensionales quellungsfähiges Polysaccharid.

Hergestellt von der Firma Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala/Schweden, zu beziehen über Deutsche Pharmacia GmbH, Frankfurt/Main.

Verwendete Pharmaka:

1. Heparin als LIQUEMIN ^R der Firma Deutsche Hoffmann-La Roche AG, Grenzach.
2. PERNOCTON ^R, -Bromallyl-butyl-barbitursäure der Firma Casella Riedel GmbH, Frankfurt/Main.
3. NEMBUTAL ^R Pentobarbital Natrium der Firma Deutsche Abbot GmbH, Ingelheim/Rhein.
4. NOVOCAIN ^R der Firma Farbwerke Höchst AG, Frankfurt/Main - Höchst.
5. SERPASIL ^R der Firma Ciba

Statistik

Die Berechnung der Standardabweichung erfolgte nach der Formel

$$S = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n - 1}}$$

diejenigen der Standardabweichung des Mittelwertes nach der Formel

$$S_M = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

wobei n der Zahl der untersuchten Tiere und x der Abweichung des Einzelwertes vom arithmetischen Mittel entspricht.

Zur Prüfung der Signifikanz eines Unterschiedes zweier Mittelwerte wurde der t-Test nach STUDENT angewendet. Der Wahrscheinlichkeitsgrad p für zweiseitige Fragestellungen wurde unter Verwendung von Tabellen ermittelt.

Der χ^2 -Test wurde zur statistischen Berechnung der Häufigkeit der elektrokardiographischen Veränderungen angewandt. Wir nahmen eine Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 5\%$ an.

III. E r g e b n i s s e

A Vorversuche

1. Vorbemerkungen

In den Vorversuchen sollte einerseits eine Untersuchungsmethodik gefunden werden, die durch Applikation einer zu bestimmenden Dosis SEPHADEX G 75^R zu vorübergehenden Herzrhythmusstörungen führte und andererseits die einwandfreie Registrierung eines Elektrokardiogramms beim Kaninchen gestattete.

2. Methodische Einzelheiten

Zu den Voruntersuchungen wurden 35 Kaninchen herangezogen. Aus diesem Kollektiv wurden 23 Tiere mit unterschiedlichen, aber steigenden Injektionsmengen zu drei Gruppen zusammengefaßt:

Gruppe A mit 8 Tieren von 1,7 - 5,2 mg SEPH/kg Körpergewicht

Gruppe B mit 8 Tieren von 5,5 - 7,7 mg SEPH/kg Körpergewicht

Gruppe C mit 7 Tieren von 8,3 - 12,4 mg SEPH/kg Körpergewicht

(bzw. 25,3 mg SEPH/kg Körpergewicht)

Ein Kaninchen aus Gruppe C mit einer Dosis von 25,3 mg SEPH/kg Körpergewicht wurde wegen der zu großen Injektionsmenge in Tabelle 1 mit einer Klammer versehen.

Die zur Auslösung von Rhythmusstörungen günstige Menge SEPHADEX^R schien im Bereich von 6 - 10 mg SEPH/kg Körpergewicht zu liegen (Tabelle 1). In einer weiteren Untersuchungsgruppe hatten vier Tiere jeweils zwei Tage vor SEPHADEX^R - Injektion 1,5 mg/kg Körpergewicht SERPASIL^R erhalten (Gruppe R).

In den Gruppen D und E wurden 5 Tiere mit 6,5 mg SEPH/kg Körpergewicht (D) und 4 Tiere mit 10,0 mg SEPH/kg Körpergewicht (E) SEPHADEX^R gegenübergestellt (Tabellen 1 u. 2)

Aus diesen Gruppenuntersuchungen mit den zum Teil unterschiedlichen Dosen hatte sich schließlich eine Menge von 8 mg SEPH/kg Körpergewicht als am geeignetsten erwiesen, vorübergehende Herzrhythmusstörungen hervorzurufen. Diese Dosis wurde dann in den Hauptuntersuchungen als Standard-Dosis verwandt.

Wurde die erste bzw. zweite Dosis überlebt, erhielten die Tiere nach 20 oder 30 Minuten eine dritte und gegebenenfalls eine vierte Injektion von SEPHADEX^R. In den Voruntersuchungen wurden 23 Tiere (davon 4 Tiere = Gruppe R; tabellarisch nicht aufgeführt) ohne Zusatzmedikation, 12 Tiere unter Narkose und ein heparinisiertes Tier untersucht.

GRUPPE	DOSIS	mg/kg	NARKOSE	HEPARIN	ART DER EKG - VERÄNDERUNGEN NACH DER 1. INJEKTION																
					rechtsventr. ES			linksventr. ES			supraventr. ES			McGinn-White-Syndrom							
					n	0	VZ	I	II	III	0	VZ	I	II	III	0	+	++	+		
A	5,1- 5,2	0	0	+	4	2	0	2	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	
					4	3	1	0	0	0	4	0	0	0	0	3	0	0	1	1	
					Summe	8	5	1	2	0	0	8	0	0	0	0	7	0	0	1	1
B	5,5- 7,7	0	0	+	2	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0		
					6	3	0	1	2	0	6	0	0	0	0	5	0	1	0	4	
					Summe	8	3	0	2	3	0	8	0	0	0	0	7	0	1	0	6
C	8,3- 12,4	0	0	+	3	1	0	0	2	0	3	0	0	0	0	2	1	0	0		
					2	1	0	0	1	0	2	0	0	0	0	1	0	0	1	1	
					1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
(25,3)	0	0	0	+	(1)	0	(1)	0	0	0	(1)	0	0	0	0	(1)	0	0	(1)		
					Summe	6	2	0	0	4	0	5	0	1	0	0	4	1	0	1	2
					Gesamtsumme	23	10	2	4	7	0	22	0	1	0	0	19	1	1	2	16
D	6,5	0	0	+	5	1	3	0	1	0	5	0	0	0	0	4	0	1	0		
					4	1	1	2	0	0	4	0	0	0	0	3	1	0	0	2	
					Summe	9	2	4	2	1	0	9	0	0	0	0	7	1	1	0	6
E	10,0	0	0	+	9	2	4	2	1	0	9	0	0	0	0	7	1	1	0		
					Summe	32	12	6	6	8	0	31	0	1	0	0	26	2	2	2	8
					Gesamtsumme	32	12	6	6	8	0	31	0	1	0	0	26	2	2	2	8

Tabelle 1: Herzrhythmusstörungen und McGinn-White-Syndrom nach akuter Verlegung der Lungenstrombahn des Kaninchens mit SEPHADEX R

Allgemeine Verträglichkeit

Alle Kaninchen zeigten nach Injektion von SEPHADEX^R eine deutliche Ruhedyspnoe und meist auch Cyanose, die an Mund-, Nasen- und Ohrpartien erkennbar war. Trotz Zuführung unterschiedlicher SEPHADEX^R - Mengen stellte sich heraus, daß die gleiche Menge von SEPHADEX^R von Tieren mit einem Gewicht um 3000 g schlechter toleriert wurde als von leichteren Exemplaren.

Nach der ersten Injektion kamen sechs von 23 Tieren ad exitum, eins aus Gruppe A und fünf aus Gruppe C. Bei diesen Kaninchen und solchen mit sehr schwerer Dyspnoe ist anzunehmen, daß die auf das Körpergewicht bezogene SEPHADEX^R - Dosis für diese relativ schweren Tiere zu hoch war, da offenbar mit steigendem Körpergewicht das Lungengewicht nicht proportional zunimmt.

Neun Tiere aus den Gruppen A - C hatten nach der ersten Injektion keine Rhythmusstörungen gezeigt. Sie wurden nach Addition der Dosismengen der ersten und zweiten Injektion nach steigenden Dosen in drei Gruppen (A' - C') zu je drei Tieren zusammengefaßt (Tabelle 2). Zwei dieser Tiere überlebten die zweite, verstarben aber nach der dritten Injektion. Von neun überlebenden Tieren mit Rhythmusstörungen nach der ersten Injektion verstarben sieben nach der zweiten Injektion. Eins von ihnen mit einer Gesamtdosis von 24,0 mg/kg kam sofort post injectionem unter heftigen Krämpfen ad exitum. Die drei verbleibenden Kaninchen verstarben nach der dritten Injektion (Tabelle 4).

Aus den Gruppen D und E überlebten alle Tiere die erste Injektion. Die Letalität in Abhängigkeit von der Dosis (2,5 mg SEPH/kg und 10,0 mg SEPH/kg Körpergewicht) wurde in Tabelle 3 zusammengestellt.

	1. Injektion			2. Injektion		
	n	+	ü	n	+	ü
10 mg	4	0	4	4	4	0
	Gesamt- 10 mg			4	0	4
	= 20 mg			4	4	0

Tabelle 3a

Letalität in Abhängigkeit der Dosis des injizierten SEPHADEX

	1. Injektion			2. Injektion			3. Injektion		
	n	+	ü	n	+	ü	n	+	ü
6,5 mg	5	0	5	4	3	1	1	1	0
3,25 mg				1	1	0			
	Gesamtdosis 6,5 mg						5	0	5
							5	1	4
							4	3	1
							1	1	0

Tabelle 3b

Letalität in Abhängigkeit der Dosis des injizierten SEPHADEX

Die mit SERPASIL^R behandelten Tiere dekompensierten kreislaufmäßig. Sie wiesen deutliche Cyanose und Dyspnoe auf und entwickelten eine ausgeprägte Diarrhoe. Die elektrokardiographischen Untersuchungen nach Reserpin ergaben teilweise so bizzare Veränderungen (Abbildung 1 mit Text), daß auf eine ausführliche Auswertung dieser Herzstromkurven verzichtet wurde. Die Frage, ob nach Reserpingabe die elektrokardiographische Reaktion auf mechanische Verlegung der Lungenstrombahn eine andere ist, konnte somit nicht beantwortet werden.

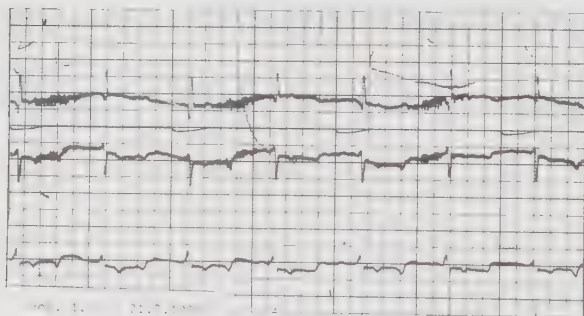
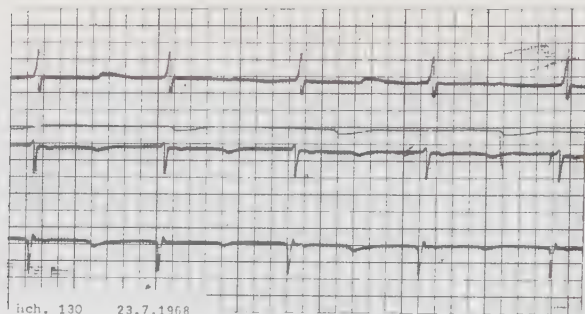


Abb. 1a Tier Hch 126

Papiervorschub 50 mm/sec., Sinusrhythmus, 113/min., Linkstyp, P 0,06 sec., PQ 0,11 sec., QRS 0,05 sec., QT 0,34 sec.(!), ST-Strecke in Ableitung I und II descendierend gesenkt mit Übergang in praeterterminal negative T-Wellen, in Ableitung III flach ansteigend mit Übergang in flach positive T-Wellen.

Abb. 1b Tier Hch. 130

Papiervorschub 50 mm/sec., Sinusrhythmus, 75/min., Linkstyp, P 0,06 sec., PQ 0,10 sec., QRS 0,05 sec., QT 0,47 sec.(!), ST-Strecke in Ableitung I und II horizontal in der Isoelektrischen verlaufend und in ausreichende positive T-Wellen übergehend, in Ableitung III flach konvexbogig nach oben begrenzt und in praeterterminal negative T-Wellen übergehend.

Histologische Befunde

Wie schon erwähnt, hatten IRWIN und Mitarbeiter (11) in Vitalbeobachtungen beim Kaninchen für arteriovenöse Shunts der Lungen einen Durchmesser von maximal 20μ ermittelt. Ein Durchtritt von SEPHADEX G 75^R mit einem Durchmesser von $40 - 120 \mu$ schied damit aus.

Dies ergaben auch unsere orientierenden histologischen Untersuchungen von Herz, Lunge, Leber und Niere. Die großen und mittelgroßen Arterien der Lungen erschienen mit PAS positiven Massen gefüllt, die die Gefäßwand "monströs" aneurysmaartig ausweiteten. In der Umgebung der Ausweitung waren nicht ganz frische, teilweise in Organisation befindliche Thromben zu sehen. Die aneurysmaartigen Ausbuchtungen erschienen durch erhöhten Druck entstanden zu sein. Die Venen hingegen zeigten diese Ausbuchtungen nicht. (Abb. 2)

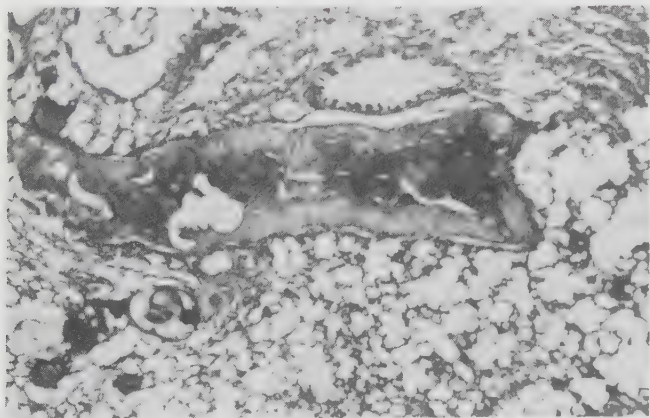


Abb. 2:

Feingewebliche Veränderungen in der Lunge des Kaninchens nach intravenöser SEPHADEX^R - Injektion (siehe Text).

4. Elektrokardiographische Befunde

4.1 Lagetyp

Der elektrokardiographische Lagetyp erwies sich als sehr variabel. Es war zu erwarten, daß Änderungen im elektrokardiographischen Lagetyp durch Veränderungen in der Lage der Tiere (Bauch- oder Rückenlage, Links- oder Rechtsseitenlage) hervorgerufen würden. Ein Wechsel war bereits durch eine veränderte Kopfhaltung des Kaninchens hervorzurufen. Diese Erscheinung dürfte durch die große Beweglichkeit der Mediastinalorgane der Kaninchen zu erklären sein. Aus Richtungsänderungen der elektrischen Herzachse darf daher nicht auf eine vermehrte Belastung eines bestimmten Herzabschnittes geschlossen werden.

4.2 Herzfrequenz

Auf eine Beurteilung bzw. statistische Erfassung der Herzfrequenz wurde bewußt wegen der unterschiedlichen Dosismengen in dieser Gruppe verzichtet.

4.3 Herzrhythmus

Untersuchungen von HEINRICH und MENDEL (2a) ergaben, daß vereinzelte Extrasystolen auch spontan auftraten. Sie wurden daher nicht als pathologisch gewertet und in die noch zu besprechende Einteilung der Rhythmusstörungen nicht eingeschlossen. Ebenfalls nicht mitgerechnet wurden die sub finem auftretenden Veränderungen der Herzschlagfolge wie atrioventrikuläre Blockierungen und Dissoziationen, stärkere Sinusarrhythmie und andere. Sie werden gesondert erwähnt werden.

Die elektrokardiographische Registrierung der Rhythmusstörungen und Auswertung derselben wurde folgendermaßen gehandhabt:

5 Minuten vor der Injektion und unmittelbar danach wurde je nach Untersuchung 15 oder 30 Minuten lang bis zur nächsten Injektion kontinuierlich ein Elektrokardiogramm geschrieben. Vor der Injektion, während der ganzen ersten Minute und in den folgenden neun Minuten danach wurde im Abstand von einer Minute, später im Abstand von fünf Minuten für mehrere Sekunden auf 100 mm/sec. Papiergeschwindigkeit umgeschaltet, um Veränderungen der Form und Dauer der einzelnen Abschnitte des Elektrokardiogramms erfassen zu können. Beim Auftreten von Rhythmusstörungen, die in Form dissoziierter Kammererregungen auch bei einer Papiergeschwindigkeit von 1 mm/sec. auffielen, wurde sofort mit schnellerem Papiervorschub registriert. Angaben über die Dauer der elektrokardiographischen Registrierungen und ihren Abstand zur Injektion finden sich in den jeweiligen Kurvenabschnitten.

4.3.1 Schweregrad der Rhythmusstörungen

Die Herzrhythmusstörungen wurden in drei Grade eingeteilt:

Schweregrad I. leicht: n: 1- bis 1:1 - Extrasystolie (Bigeminus)

Schweregrad II. mittelschwer: 1:n - Extrasystolie bis Polygeminie

Schweregrad III. schwer: Kammertachykardie. Als solche wurde eine regelmäßige ununterbrochene Folge dissoziierter Kammererregungen über mindestens eine Minute bezeichnet. Zur schweren Form wurden auch Parasystolien mit periodischem Steuerungswechsel der Kammern gezählt, wenn dieser mehr als eine Minute lang anhielt.

Vor und nach dem Auftreten der schweren Formen, gelegentlich auch zwischen diesen Perioden, wurden leichtere Formen der heterotopen Reizbildungsstörung registriert. Diese geringen Grade (Grad VZ) wurden zwar tabellarisch erfaßt (Tabellen 1 u. 2), aber bei der Zusammenfassung derselben (Tabellen 1 u. 2) und in der graphischen Darstellung nicht berücksichtigt. Die Zuordnung erfolgte jeweils nach dem Maximum des erreichten Schweregrades.

Nach der ersten Injektion wiesen 11 von 23 Tieren der Gruppen A - C und drei von neun Tieren der Gruppen D und E nach Ausschluß der anfangs erwähnten Rhythmusstörungen Änderungen der Schlagfolge des rechten Herzens auf, die sechsmal den Grad I und achtmal den Grad II erreichten.

Nach der zweiten Injektion wurden in den jeweils neun Untersuchungsabschnitten der drei Gruppenabschnitte A bis C, A' bis C', D und E viermal (A - C), sechsmal (A' - C') und viermal (D und E) rechtsventrikuläre Rhythmusstörungen erreicht, die dreimal den Grad I, neunmal den Grad II und zweimal den Grad III aufwiesen. Nach der dritten Injektion standen fünf Untersuchungsperioden zur Verfügung, zwei der Gruppe B, eine der Gruppe D und zwei der Gruppe A, in der einmal der Grad II aufgezeichnet wurde.

Tier-Nr. Gruppe	Gewicht	N=Narkose	O=keine Med.	1. Injektion mg/kg	2. Injektion mg/kg	Gesamt mg/kg	ART DER EKG - VERÄNDERUNGEN NACH DER 2. INJEKTION									
							rechtsventr. ES					linksventr. ES				
							0	VZ I	II	III	0	VZ I	II	III	0	+
A	5	2995	0	1,7	3,4	5,1	+	0	0	0	+	0	0	0	+	0
	4	4000	0	3,1	3,1	6,2	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+
	14	3800N		5,2	2,6	7,8	0	0	+	0	0	0	0	+	0	0
	Summe	12					1	0	1	0	3	0	0	0	2	1
B	18	3440N		5,7	2,8	8,5	0	0	+	0	0	0	0	+	0	0
	9	4400N		4,5	4,5	9,0	+	0	0	0	+	0	0	0	+	0
	13	4150N		4,8	4,8	9,6	+	0	0	0	+	0	0	0	+	0
	Summe	3					2	0	0	1	2	1	0	0	3	0
C	10	3550N		5,6	5,6	11,2	0	0	+	0	0	0	0	+	0	0
	27	1800	0	8,3	4,4	12,7	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0
	21	3145N		9,4	6,4	15,8	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+
	Summe	21					0	0	1	2	0	3	0	0	1	2
Gesamtsumme							3	0	2	4	0	8	1	0	0	6
D	n=5	0	6,5	6,5	13,0		2	0	0	2	1	4	1	0	0	1
	n=4	0	10,0	10,0	20,0		2	1	0	1	0	4	0	0	0	1
Summe							4	1	0	3	1	8	1	0	0	2
Gesamtsumme							7	1	2	7	1	16	2	0	0	12

Tabelle 2: Elektrokardiographische Befunde der Tiergruppen A' - C' nach 2. SEPHADEX R-Injektion.
Diese Tiere hatten nach der 1. Injektion keine EKG-Veränderungen gezeigt.

	Tier - Nummer	Gewicht	Medikation	1. Injektion mg/kg	2. Injektion mg/kg	Gesamtdosis	Ventrikuläre Rhythmus- störungen			McGinn-White-Syndrom	Letalität
							rechts-	links-	supra-		
GRUPPE A - C	26	2500	0	5,0	5,0	10,0	III	0	0	++	+
	29	2810	0	5,2	3,6	8,8	II	0	0	+	+
	17	3660	N	5,5	2,7	8,2	0	0	I	++	+
	12	3180	N	6,2	6,2	12,4	II	0	0	0	+
	11	2975	N	6,7	6,7	13,4	0	0	0	0	+
	28	2200	0	6,7	4,4	11,1	I	0	0	+	+
	19	2995	+	6,7	3,2	9,9	0	0	0	+	0
	20	3880	0	7,7	5,1	12,8	VZ	0	I	+	0
	22	2530	H	12,0	12,0	24,0	Krämpfe				+

0 = keine Medikation , N = Narkose , H = Heparin

Tabelle 4

Voruntersuchungen

Elektrokardiographische Befunde der Tiergruppen A - C nach der 2. SEPHADEX^R - Injektion. Diese Tiere hatten nach der 1. Injektion Rhythmusstörungen gezeigt.

Linksventrikuläre Extrasystolen (hier Grad I) wurden nur bei zwei Tieren beobachtet, in Gruppe B nach der dritten und in Gruppe C nach der ersten Injektion. Sie traten meistens direkt im Anschluß an rechtsventrikulären Heterotopien höheren Grades oder als Einzelschlag zwischen diesen auf. Ihr Auftreten ist möglicherweise im Sinne einer Dekompensation der rechten Herzkammer zu verstehen, die zu einer Hypoxie der linken Kammer führt.

Supraventrikuläre Extrasystolen (sv-Extrasystolen) traten stets nach schwersten ventrikulären Rhythmusstörungen auf. Nur in einem Falle erschienen sie erst 29 Min. 45 Sek. nach Injektionsbeginn, ohne daß Änderungen der ventrikulären Herzschlagfolge vorausgegangen waren. Von 32 Untersuchungsabschnitten wurden nach der ersten Injektion zweimal die Grade VZ, I und II erreicht. Von 27 untersuchten Tieren hatten vier nach der zweiten Injektion den Grad VZ, drei Tiere den Grad I und ein weiteres den Grad II gezeigt. Nach der dritten Injektion wurden bei zwei von fünf Tieren einmal der Grad VZ und einmal der Grad I registriert. Die Grade II sind als Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie zu deuten.

Hieraus und bei Betrachtung der Tabellen ergibt sich, daß nach höheren Gesamtdosen eine Zunahme der supraventrikulären Störungen der Herzschlagfolge auftritt. So konnten, insgesamt betrachtet, nach der ersten Injektion bei 6 von 32 Tieren, nach der zweiten Injektion bei acht von 27 Tieren und nach der dritten Injektion bei zwei von fünf Tieren supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen nachgewiesen werden. Die Gruppenzuordnung der Tiere ist aus den Tabellen 2, 3 und 4 zu entnehmen.

4.3.2 Formanalyse der ventrikulären Extrasystolen

Bei Betrachtung der Extrasystolenform fiel auf, daß sie in Ableitung I stets eine positive QRS-Ausschlagsrichtung aufwies, d.h. die Charakteristika des Linksschenkelblockes trug. In Ableitung III lagen meistens negative Kammerhauptschwankungen vor. (Tabelle 5)

Nr.	Ausschlagshöhe (in mm) in Ableitung			Winkel α_{QRSN}	Heterotopes QRS (=E)			$\alpha_{QRS E}$	α_{N-E}
	I	II	III		I	II	III		
37	- 3	+ 2	+ 5	+ 127	+ 18	+ 10	- 8	+ 4	+ 123
34	+ 5	+ 8	+ 3	+ 51	+ 12	- 2	- 14	- 43	+ 94
32	+ 16	+ 8	- 8	+ 1	+ 14	+ 7	- 7	+ 0	+ 0
31	+ 2	+ 5	+ 3	+ 67	+ 7	+ 4	- 3	+ 5	+ 62
29	+ 6	+ 9	+ 3	+ 49	+ 11	- 4	- 15	- 45	+ 94
28	+ 5	+ 9	+ 4	+ 55	+ 19	+ 4	- 13	- 17	+ 67
26	+ 8	+ 6	- 2	+ 15	+ 15	+ 4	- 11	- 15	+ 30
22	+ 12	+ 4	- 8	+ 11	+ 14	- 4	- 18	- 43	+ 54
30	+ 6	- 1	- 7	- 38	+ 5	- 2	- 7	+ 45	- 83
19	- 1	+ 5	+ 6	+ 99	+ 14	- 4	- 18	- 42	+ 141
17	+ 5	+ 4	- 1	+ 19	+ 13	+ 7	- 6	+ 2	+ 17
14	+ 11	+ 9	- 2	+ 19	+ 18	+ 14	- 4	+ 18	+ 1
5	+ 8	- 3	- 11	- 46	+ 17	+ 2	- 15	- 14	- 31

Tabelle 5 Vektoren der übergeleiteten und der heterotopen Kammererregungen nach akuter Verlegung der Lungenstrombahn mit SEPHADEX R

Zur Bestimmung des Winkels α wurden nach Möglichkeit solche Extrasystolen ausgewählt, deren Höhe der QRS-Gruppen in Ableitung II der Summation der Höhen von QRS in Ableitung I und III entsprach. Die Bestimmung der Hauptvektorgroße und des Winkels α der heterotopen und der benachbarten übergeleiteten Kammererregungen erfolgte nach der von HOLZMANN (9) angegebenen Methode. Aus der Differenz der Vektorwinkel läßt sich der Ursprungsort der heterotopen Kammererregungen bestimmen: Winkeldifferenzen zwischen 0° und $+180^\circ$ sprechen für eine Entstehung der Extrasystole im rechten Ventrikel, solche von $+180^\circ$ bis $+360^\circ$ (bzw. 0° bis -180°) für eine Herkunft aus dem linken Ventrikel. Zur Auswertung standen 13 Phasen ventrikulärer Heterotopie zur Verfügung. Bei 12 dieser Phasen lag die Winkeldifferenz zwischen 0° und $+180^\circ$. Daraus ergab sich, daß mit einer Ausnahme (bei der die übergeleiteten Erregungen einen überdehnten Linkstyp darstellen) stets eine rechtsventrikuläre Herkunft der abartigen Kammererregungen anzunehmen ist.

4.4 Erregungsausbreitung und -rückbildung

Leichtere Veränderungen der Erregungsrückbildung konnten aus methodischen Gründen (Muskelzittern, Atemüberlagerung) weder sicher nachgewiesen, noch sicher ausgeschlossen werden. Nach der ersten Injektion von SEPHADEX^R lagen bei neun von 32 Tieren Hebungen der ST-Strecken mit Übergang in terminal-negative T-Wellen in Ableitung III vor, die mit einer deutlichen S-Zacke in Ableitung I und Senkung der ST-Strecken in Ableitung I und II einhergingen. Dieses Bild der Erregungsrückbildungsstörung wurde als unvollständiges McGinn-White-Syndrom aufgefaßt und in den Tabellen 2, 3 und 4 mit + bezeichnet. Nur zweimal kamen eindeutige Q-Zacken in Ableitung III hinzu, so daß das Vollbild eines McGinn-White-Syndroms vorlag.

Elfmal traten derartige unvollständige McGinn-White-Bilder nach der Zweitinjektion auf, das vollständige Bild konnte siebenmal registriert werden. Dabei ist interessant, daß bei einem Tier das Vollbild erst 24 Stunden später bei einer Kontrollableitung elektrokardiographisch erfaßt wurde. Bei einem anderen Kaninchen war mit der zweiten SEPHADEX^R - Injektion eine Gesamtdosis von 24 mg/kg erreicht worden, die 25 Sekunden nach der Injektion (das unvollständige Bild trat nach der ersten Injektion auf) zum Vollbild des McGinn-White-Syndroms führte, welches für 5 Sekunden anhielt, dann aber in zu ad exitum führenden Krämpfen unterging. Hier war die plötzliche Verlegung der Lungenstrombahn und die daraus resultierende Hypoxie des Herzens wohl zu massiv für die Entstehung von Rhythmusstörungen bzw. für ein Überleben des sicher schon schwer cardial geschädigten Tieres. Nach der dritten Injektion wiesen vier von fünf Tieren das vollständige und ein Tier das unvollständige Bild des McGinn-White-Syndroms auf. Über die Gesamtzahlen der Tiergruppen orientieren die Tabellen. Aus diesen ist eine Häufigkeitszunahme des unvollständigen, noch deutlicher des vollständigen McGinn-White-Syndroms nach höheren SEPHADEX^R - Dosierungen abzulesen.

In den Ableitungen I und II kamen als Zeichen uncharakteristischer Störungen der Erregungsrückbildung bei acht von 23 Tieren (Gruppe A - B) und bei fünf von neun Tieren (Gruppe D und E) nach der ersten Injektion von SEPHADEX^R Abflachungen oder Negativierungen der T-Wellen mit oder ohne Senkung der ST-Strrecken derselben Ableitungen zur Beobachtung.

Von 27 Untersuchungsabschnitten wiesen nach der zweiten Injektion vier Abschnitte Veränderungen der Repolarisationsphase (Gruppen D und E zweimal, A' - B' einmal und A - B einmal) auf. Bei fünf Untersuchungsabschnitten wurden nach der dritten Injektion keine Veränderungen registriert. Diese Störungen der Repolarisationsphase gingen häufig in den als McGinn-White-Syndrom bezeichneten Veränderungen unter, deren Vorläufer sie

sein konnten, oder wurden von den als 'final' bezeichneten Veränderungen des Elektrokardiogramms überdeckt. Mit 'final' wurden die stets progredienten und irreversiblen Störungen der atrio-ventrikulären Erregungsleitung oder intraventrikulären Erregungsausbreitung bezeichnet.

5. Einfluß der Narkose

Bei einer Gegenüberstellung von narkotisierten Tieren und jenen ohne diese Vormedikation ergaben sich keine wesentlichen Differenzen hinsichtlich der Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen, soweit ein Vergleich bei den zum Teil unterschiedlichen Dosen möglich ist.

B Hauptversuche

Vorbemerkungen

In den Voruntersuchungen hatte sich eine Standarddosis von 8 mg SEPHADEX^R /kg Körpergewicht als am besten geeignet erwiesen, vorübergehende rechtsventrikuläre Rhythmusstörungen auszulösen. Die Untersuchungen ergaben, daß die Zufuhr hoher SEPHADEX^R -Dosen zum Tode der Tiere unter dem Zeichen des akuten Cor pulmonale führte. Niedrigere Injektionsmengen überlebten die Tiere.

Im Hauptteil dieser Arbeit soll versucht werden, nach Applikation der Standarddosis die Genese dieser Allorhythmien abzuklären, für deren Entstehen ein akuter Druckanstieg im Lungenkreislauf durch die plötzliche Verlegung des Lumens der Lungengefäße diskutiert wird. Neben der alleinigen elektrokardiographischen Registrierung wurden röntgenologische Untersuchungen des Herzens und hämodynamische Messungen vorgenommen.

Methodische Einzelheiten

Zu den Hauptuntersuchungen wurden insgesamt 30 Tiere herangezogen. Sechs Tiere erhielten keine zusätzliche Medikation (Gruppe A), sechs Tiere erhielten vor Untersuchungsbeginn nach den Angaben von McKAY (22) 25,0 mg Heparin/kg intravenös, um die Agglutination von korpuskulären Partikeln zu verhindern und so eine zusätzliche Verlegung der Lungenstrombahn auszuschließen (Gruppe B). Die elektrokardiographische Registrierung fand bei 12 Tieren in Bauchlage, fixiert auf einem Brett, statt (Gruppe C), bei fünf Tieren wurden gleichzeitig Röntgenuntersuchungen, bei sechs anderen Tieren hämodynamische Messungen (Gruppe D) vorgenommen. Aus diesen beiden Untersuchungsabschnitten waren acht Tiere heparinisiert worden, sechs von diesen entfielen auf die hämodynamisch beobachteten

Tiere, um die für die Druck- und Sauerstoffmessungen notwendigen Katheter von geronnenem Blut freizuhalten. Vierzehn Tiere wurden entsprechend der in Teil II beschriebenen Methodik ohne, sechzehn mit Barbituratnarkose untersucht (Tabelle 6).

Wurde die erste Dosis von acht (bzw. vier) mg SEPHADEX^R /kg überlebt, erhielten die Tiere, wie in den Vorversuchen, nach 15 bzw. 30 Minuten eine weitere und gegebenenfalls eine dritte oder vierte Injektion von SEPHADEX^R .

DOSIS	GRUPPE	NARKOSE	HEPARIN	ART DER EKG - VERÄNDERUNGEN																			
				rechtsventr. ES				linksventr. ES				supraventr. ES				McGinn-White-Syndrom							
				n	0	VZ	I	II	III	0	VZ	I	II	III	0	VZ	I	II	0	+	++	+++	
4 bzw. 8 mg/kg	A	0	0	6	0	1	1	4	0	6	0	0	0	0	0	5	1	0	0	5	1	0	0
	B	0	+	6	0	1	2	2	1	6	0	0	0	0	0	5	0	0	1	2	3	1	0
	C ₁	+	0	10	1	1	4	4	0	8	2	0	0	0	0	5	3	1	1	5	3	0	2
	C ₂	+	+	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1
	D ₁	+	+	4	0	0	1	1	2	3	1	0	0	0	0	3	0	0	1	2	1	1	0
	D ₂	0	+	2	0	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0
4 bzw. 8 mg/kg			+	14	1	2	3	5	3	12	2	0	0	0	0	10	0	2	2	5	6	2	1
			0	16	1	2	5	8	0	14	2	0	0	0	0	10	4	1	1	10	4	0	2
			+	16	2	1	5	6	2	12	4	0	0	0	0	9	3	2	2	7	5	1	3
			0	14	0	3	3	7	1	14	0	0	0	0	0	11	1	1	1	8	5	1	0
			Summe	30	2	4	8	13	3	26	4	0	0	0	0	20	4	3	3	15	10	2	3
			Summe	22	6	7	1	6	2	19	3	0	0	0	0	8	5	3	6	3	10	6	3
12 bzw. 16 mg/kg	A	0	0	5	0	1	0	3	2	5	0	0	0	0	4	0	0	1	1	3	1	0	
	B	0	+	6	2	2	0	1	1	5	1	0	0	0	1	3	1	1	1	0	2	4	0
	C ₁	+	0	6	2	2	1	1	0	6	0	0	0	0	2	1	1	2	1	2	1	2	
	C ₂	+	+	2	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	
	D ₁	+	+	2	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	
	D ₂	0	+	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	

Tabelle 6: Herzrhythmusstörungen und McGinn-White-Syndrom nach akuter Verlegung der Lungenstrombahn des Kaninchens mit SEPHADEX R

3. Allgemeine Verträglichkeit

Alle Tiere boten nach Injektion von SEPHADEX^R die gleichen Symptome wie die Kaninchen in den Voruntersuchungen. Sie waren deutlich dyspnoisch und meist auch cyanotisch. Von 20 untersuchten Tieren überlebten drei die Dosis von 8 mg SEPHADEX^R/kg nicht. Diese Tiere hatten ein Gewicht von über 3000 g. Auch hier ist, wie schon in den Vorversuchen, die Hypothese anzuführen, daß die auf das Körpergewicht bezogene SEPHADEX^R - Dosis für diese relativ schweren Tiere zu hoch war. Eine zweite Dosis von 8 mg SEPHADEX^R /kg (d.h. eine Gesamtdosis von 16 mg SEPHADEX^R /kg) überlebte keines dieser Tiere. Vier Tiere erhielten bei den Druckmessungen und sieben Tiere bei den Untersuchungen in fixierter Bauchlage (davon fünf "Röntgen-Tiere") jeweils 4 mg SEPHADEX^R /kg als Einzeldosis, um feiner abgestufte Veränderungen im EKG zu erzielen.

Diese Untersuchungen erforderten eine Fixierung der Tiere auf einem Brett. Einerseits sollte dadurch eine immer gleiche Lage der Tiere gewährleistet sein, um eine Vergleichbarkeit der Herzgrößen auf den Röntgenaufnahmen zu ermöglichen, und andererseits sollte ein Herausreißen der Katheter bei einem plötzlichen Zucken der Tiere verhindert werden. Außer den fünf auf obige Weise röntgenologisch betrachteten Kaninchen wurden sieben weitere Tiere in dieser Art elektrokardiographisch erfaßt (s.o.). Das Aufspannen der Tiere auf das Brett scheint eine unphysiologische Belastung darzustellen, da schon die erste Dosis von 8 mg SEPHADEX^R /kg bei einigen (s.o.) Kaninchen letal wirkte, so daß sich auch aus diesem Grunde die Wahl der kleineren Dosis von 4 mg SEPHADEX^R /kg anbot. Von diesen Tieren verstarben drei nach 2 x 4 mg SEPHADEX^R /kg, drei nach 3 x 4 mg SEPH./kg und vier erst nach 4 x 4 mg SEPH./kg. Die Letalität in Abhängigkeit von der Dosis wurde in der Tabelle 7 zusammengestellt.

	1. Injektion		2. Injektion		3. Injektion		4. Injektion	
	n	u	n	u	n	u	n	u
8 mg	20	3	17	13	13	0		
4 mg	10	0	10	3	7	3	4	0
Gesamtdosis		4 mg	30	0	30	0	30	
		8 mg	30	6	30	6	24	
		12 mg	24	4	24	4	20	
		16 mg	20	20	20	20	0	

Tabelle 7 Letalität in Abhängigkeit von der Dosis des intravenös injizierten SEPHADEX^R

4. Elektrokardiographische Befunde

4.1 Herzfrequenz (Tabellen 8 und 9)

Zur Beurteilung der Herzfrequenz wurden die Tiere mit alleiniger Registrierung der Herzstromkurve (Gruppe A und B) denjenigen mit zusätzlichen Untersuchungen gegenübergestellt (Gruppe C und D), da letztere bis auf zwei Tiere eine Narkose erhalten hatten. Ferner war zu erwarten, daß die Herzkatheterisierung bzw. die Aufspannung zur Röntgenuntersuchung die Tiere stärker beeinträchtigte. Die Zusammenfassung der Kaninchen innerhalb dieser Gruppen erfolgte nach der Dosismenge, welche die Tiere erhalten hatten.

In beiden Kollektiven konnten nach 4 bzw. 8 mg SEPH./kg keine wesentlichen Veränderungen der Herzfrequenz beobachtet werden. In den Gruppen C und D kam es nach 12 und 16 mg SEPHADEX^R/kg Gesamtdosis zu einem vorübergehenden Frequenzzrückgang in dem Zeitraum zwischen 20. und 50. Sekunde nach der Injektion. Diese Erscheinung ist durch stärkere (arrhythmische) Sinusbradycardien, die bei einigen Tieren praefinal für mehrere Sekunden bestanden, erklärbar. Sie wurden aber nicht bei den jenseits der 1. Minute nach der Injektion versterbenden Tieren in der Frequenztabelle erfaßt. Außerdem ist zu bemerken, daß das arithmetische Mittel der Frequenzen vor Injektionsbeginn bei diesen hohen Dosen (12 und 16 mg SEPHADEX^R/kg) schon sehr niedrig war bzw. niedriger als im gleichen Dosisabschnitt der Gruppen A und B, was den Rückschluß auf eine fortgeschrittenere cardiale Schädigung zuläßt.

Gruppe	Dosis	vor Beginn																10Min. 15Min. 20Min.			
		12	12	12	12	11	8	8	12	12	11	10	10	10	8						
A und B	Bmg/kg	291,5 ± 9,39	302,8 ± 11,93	310,3 ± 11,22	312,7 ± 13,51	289,8 ± 14,16	289,3 ± 8,29	310,5 ± 9,39	313,0 ± 10,95	306,2 ± 8,25	303,2 ± 10,44	301,0 ± 13,13	303,8 ± 13,95								
	16mg/kg	11	8	6	7	4	6	7	5	2											
	16mg/kg	304,2 ± 10,36	288,9 ± 13,72	296,7 ± 12,52	348,3 ± 36,26	307,0 ± 8,88	301,0 ± 7,24	313,4 ± 13,11	296,8 ± 15,31	257,0 ± 18,99											
C und D	4mg/kg	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9						
	4mg/kg	289,1 ± 9,05	293,0 ± 19,4	280,0 ± 13,55	279,7 ± 10,15	292,2 ± 8,8	281,5 ± 14,23	290,4 ± 8,19	293,5 ± 6,12	290,0 ± 7,73	289,2 ± 10,01	285,6 ± 8,65									
	Bmg/kg	18	17	16	16	16	14	15	15	15	14	11	11								
	Bmg/kg	297,33 ± 6,12	288,8 ± 7,25	302,75 ± 7,54	292,0 ± 10,3	280,50 ± 10,03	282,1 ± 12,89	280,13 ± 10,32	291,7 ± 11,59	276,5 ± 10,6	270,7 ± 10,51	273,9 ± 12,83	249,7 ± 25,86								
	12mg/kg	8	8	8	7	7	6	6	4	5	3	3									
	12mg/kg	264,4 ± 13,04	267,5 ± 18,27	238,25 ± 21,84	250,6 ± 22,52	249,3 ± 22,30	244,5 ± 23,2	228,7 ± 27,55	257,0 ± 26,50	233,2 ± 37,64	267,3 ± 9,32	271,66 ± 7,27									
	16mg/kg	4	4	3	2	3	2	3													
	16mg/kg	247,25 ± 25,01	252,0 ± 28,25	240,0 ± 36,33	230,0 ± 91,26	196,66 ± 47,31	233,0 ± 97,75	242,0 ± 33,16													

Tabelle 8: Herzfrequenz nach akuter Verlegung der Lungenstrombahn mit SEPHADEX R

Gruppe	Dosis	vor Beginn													
		10Sek.	20Sek.	30Sek.	40Sek.	50Sek.	60Sek.	2Min.	5Min.	10Min.	15Min.	20Min.			
	n	30	29	28	27	24	22	27	27	26	24	21	11		
	M	295	294,5	306	300,5	289	284,6	293,5	301	288,2	284,25	286,7	289		
	S _M	$\pm 5,39$	$\pm 5,92$	$\pm 6,54$	$\pm 6,96$	$\pm 8,100$	$\pm 8,623$	$\pm 7,2$	$\pm 8,35$	$\pm 8,217$	$\pm 5,10$	$\pm 9,3541$	$\pm 10,8377$		
Zusammenfassung A/B - C/D	16 mg/kg	n	15	12	9	9	7	8	10	6	3				
		M	289	276	277,8	322	259,7	284	292	290,6	226,3				
		S _M	$\pm 14,35$	$\pm 13,43$	$\pm 16,70$	$\pm 34,14$	$\pm 31,27$	$\pm 17,67$	$\pm 16,57$	$\pm 13,96$	$\pm 32,60$				

Tabelle 9

Herzfrequenz nach akuter Verlegung der Lungenstrombahn
(Zusammenfassung der Gruppen A/B u. C/D; 8 u. 16 mg SEPHEDEX R/kg)

4.2 Herzrhythmus

Aufzeichnung und Befundung der elektrokardiographisch erfaßten Herzstromkurven (bzw. Herzrhythmusstörungen) der Vor- und Hauptversuche erfolgten nach den gleichen Kriterien.

In den Gruppen A und B kam es bei 10 von 12 Tieren nach der ersten Injektion von 8 mg SEPHADEX^R /kg zu rechtsventrikulären Rhythmusstörungen, die dreimal den Schweregrad I, sechsmal den Grad II und einmal den Grad III erreichten (Abb. 3). Linksventrikuläre Extrasystolen waren bei vier Tieren der Gruppen A - D₂ unter dem Grad VZ aufgetreten. Supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen wurden nach der ersten Injektion zweimal (Gruppe A und B) beobachtet, einmal in vereinzelter Zahl, einmal als Vorhofflimmern (Abb. 4a und 4b). Von 18 der zu den Röntgen- und Druckmessungen herangezogenen Tieren (Gruppe C₁ - D₂) zeigten bei oben beschriebener Untersuchungstechnik ebenfalls acht Tiere nach 4 bzw. 8 mg SEPHADEX^R /kg ~~sy~~-Extrasystolen, wobei dreimal der Grad VZ, dreimal der Grad I und zweimal der Grad II aufgezeichnet wurde. Rechtsventrikuläre Extrasystolen traten hierbei unter dem Grad VZ zweimal, im Grad I fünfmal, im Grad II siebenmal und im Grad III zweimal auf. Der Grad VZ kam fünfmal mit linksventrikulärer Extrasystolie zur Beobachtung.

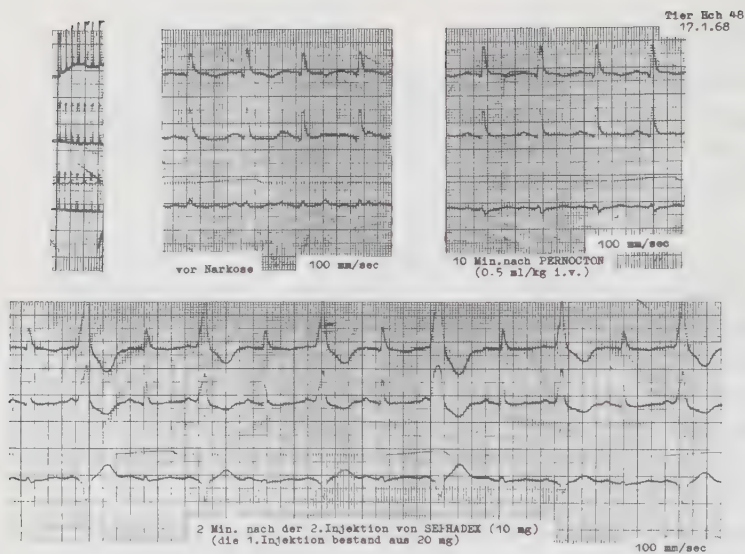


Abb. 3 Tier Hch. 48

a) Oben links: Sinusrhythmus, 288/min., nach abwärts gerichteter ST-Strecken-Verlauf in I und II mit Übergang in negativ bzw. abgeflachte T-Wellen.

Oben rechts: Sinusrhythmus, 292/min., ruhigere Kurve, die die soeben beschriebenen Veränderungen besser erkennen läßt.

Unten: Unterbrechung des Sinusrhythmus (274/min.) durch ventrikuläre Extrasystolen, die je nach ihrem Einfall in die PQ-Strecke eine mehr oder weniger starke Verbreiterung ihrer QRS-Gruppen und Diskordanz von Kammerhaupt- und -nachschnaukung erkennen lassen. (Kombinationssystolen)

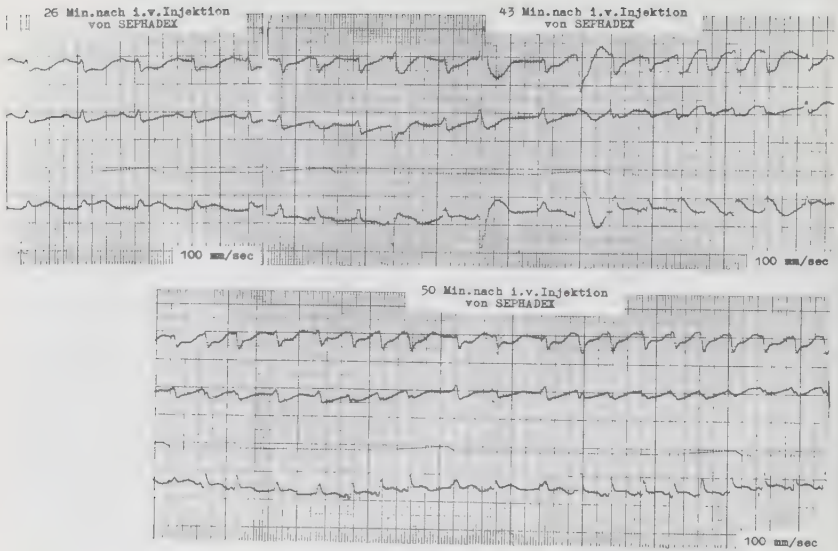


Abb. 4b

Tier Hch. 38

Oben links: Sinusrhythmus, 304/min., Steil- bis Rechtstyp.
Teilweise Rückbildung der ST-Strecken-Verlagerung.

Oben rechts und unten: Übergang in Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie der Kammern (Frequenz 450 bis 600/min.).

Nach der Injektion von weiteren 4 bzw. 8 mg SEPHADEX^R /kg waren die ventrikulären Herzrhythmusstörungen bei sechs von elf Tieren (Gruppe A und B) seltener. Supraventrikuläre Heterotopien traten in denselben Gruppen bei sechs von elf Untersuchungsabschnitten nämlich wesentlich häufiger auf als nach der ersten Injektion. In den zur Auswertung verbleibenden elf Untersuchungsabschnitten der Gruppen C₁ - D₂ wurden ähnliche Befunde erhoben, die einmal den GRAD VZ, dreimal den Grad I und dreimal den Grad II aufwiesen. Eines dieser Tiere bekam nach der vierten Injektion von 4 mg SEPHADEX^R /kg Vorhofflattern. Linksventrikuläre Heterotopien konnten nach höheren Dosen viermal unter dem Grad VZ (Gruppe A - D₂) beobachtet werden. Für das Gesamtmaterial sind die Zahlen aus Tabelle 6 ersichtlich. In einem Falle wurde bei einem Tier nach zweimaliger Applikation von 4 mg SEPHADEX^R /kg eine einfache a.v. Dissoziation (Abb. 5b) mehrmals beobachtet; sie liegt dann vor, wenn Vorhof und Kammer von zwei Schrittmachern gesteuert werden.

Tier Hch 33
27.10.67

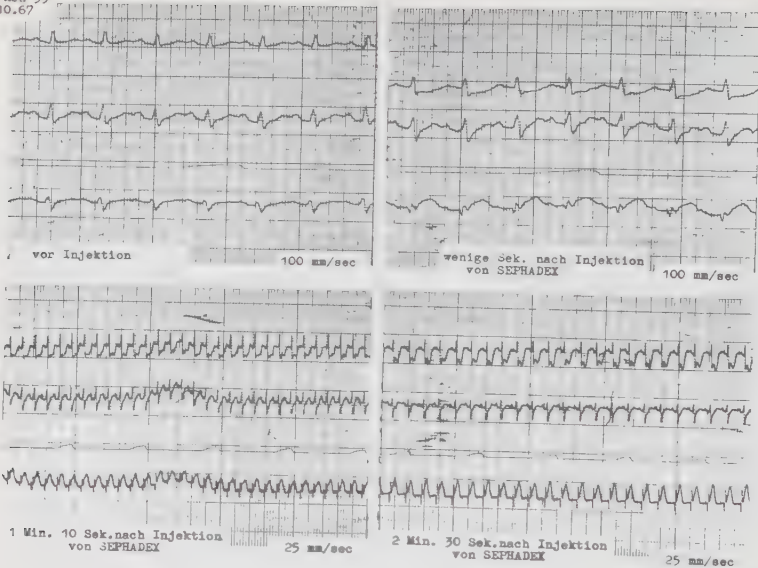


Abb. 5a Tier Hch. 33

Oben links: Sinusrhythmus, 330/min.

Oben rechts: Sinusrhythmus, 340/min., Hinzutreten von Q-Zacken in III, deutlichere S-Zacken in I, ST-Strecken-Hebung in III und ST-Strecken-Senkung in I mit T-Negativierung (McGinn-White-Syndrom).

Unten links: Sinusrhythmus, 350/min., Verstärkung der ST-Strecken-Senkung in I.

Unten rechts: Sinusrhythmus, 280/min., weitere Zunahme des McGinn-White-Syndroms. Entwicklung eines überdrehten Rechtstyps.

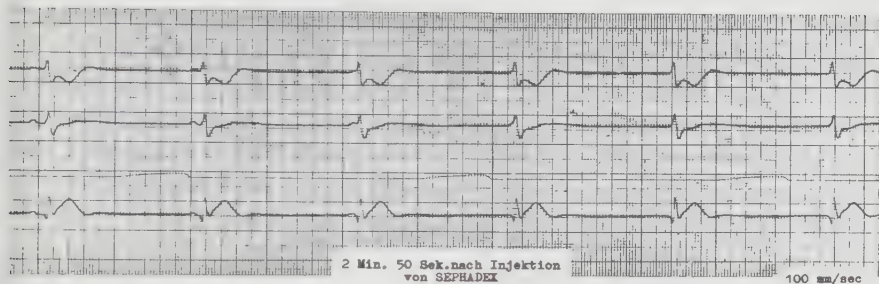


Abb. 5b

Tier Hoh. 33

Sinusbradykardie, 112/min., Hineinwandern der P-Wellen in den QRS-Komplex: einfache atrioventrikuläre Dissoziation. Noch deutliches McGinn-White-Syndrom.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich als wichtigster Befund, daß rechtsventrikuläre Herzrhythmusstörungen nach niedrigeren Gesamtdosen von SEPHADEX^R häufiger ($24/30 = 80\%$) als nach höheren Gesamtdosen ($9/22 = 40,9\%$) auftreten. Bei den supra-ventrikulären Extrasystolen war hingegen eine Zunahme der Häufigkeit nach den höheren SEPHADEX^R-Dosen zu verzeichnen ($6/30 = 20\%$ gegenüber $9/22 = 40,9\%$), (Tabelle 6). Statistische Signifikanzen konnten jedoch nach dem χ^2 -Test bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 5\%$ zwischen allen Dosisgruppen nicht nachgewiesen werden (Tabelle 10). Diese Befunde wurden in der Abbildung 6 graphisch dargestellt.

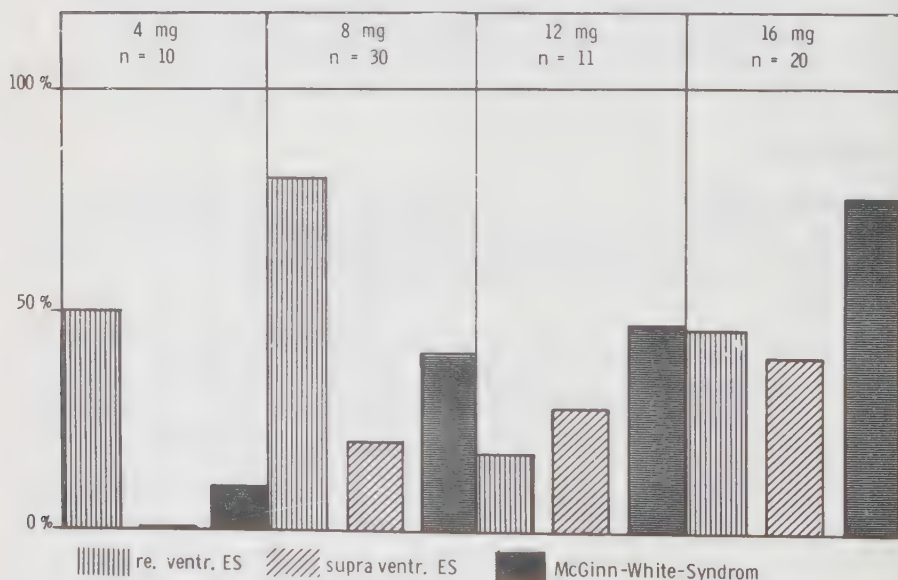


Abb. 6

Elektrokardiographische Veränderungen in Abhängigkeit von der Gesamtdosis SEPHADEX^R

mg/kg	4 mg	8 mg	12 mg	16 mg
n	10	30	11	20
ES	5/10 = 50 %	24/30 = 80 %	2/11 = 18,18 %	9/20 = 45 %
		$\chi^2 = 1,38$	$\chi^2 = 1,56$	$\chi^2 = 0,13$
			$\chi^2 = 6,10$	$\chi^2 = 1,90$
				$\chi^2 = 1,80$
ES	0/10 = 0 %	6/30 = 20 %	3/11 = 28,2 %	8/20 = 40 %
	$\chi^2 = 5$	$\chi^2 = 10,8$	$\chi^2 = 0,2$	$\chi^2 = 0,058$
		$\chi^2 = 4,8$	$\chi^2 = 2,91$	$\chi^2 = 6,0$
			$\chi^2 = 0,225$	$\chi^2 = 1,66$
				$\chi^2 = 0,63$
Ginn white syndrom	1/10 = 10 %	12/30 = 40 %	5/11 = 45,5 %	15/20 = 75 %
	$\chi^2 = 2,67$	$\chi^2 = 6,0$	$\chi^2 = 1,34$	$\chi^2 = 1,5$
	$\chi^2 = 1,00$	$\chi^2 = 2,00$	$\chi^2 = 0,48$	$\chi^2 = 2,32$
		$\chi^2 = 3,5$	$\chi^2 = 2,41$	$\chi^2 = 7,46$
			$\chi^2 = 0,071$	$\chi^2 = 2,67$
				$\chi^2 = 1,14$

belle 10

erzrhythmusstörungen nach Verlegung der Lungenstrombahn mit
 PHADEX^R in Abhängigkeit von der Gesamtdosis.
 Statistische Berechnungen nach dem χ^2 -Test.

Die heterotopen Kammererregungen zeigten ∇ mit Ausnahme jener vereinzelt als linksventrikulär angesehenen- in Ableitung I stets eine hoch-positive QRS-Ausschlagsrichtung, während in Ableitung III meistens negative Kammerhauptschwankungen vorlagen (Tabelle 11). Zur Bestimmung des Winkels der übergeleiteten und dissoziierten Kammererregungen standen nur 11 Phasen ventrikulärer Heterotopie zur Verfügung, da nur die Tiere der Gruppen A und B berücksichtigt wurden. Für diejenigen der Gruppen C und D war infolge der zusätzlichen Untersuchungen nämlich häufig eine atypische Lagerung erforderlich. Bei zehn dieser Phasen lag die Winkeldifferenz zwischen den Vektoren der übergeleiteten und heterotopen Kammererregung zwischen 0° und $+180^\circ$. Daraus ergab sich, daß mit einer Ausnahme (bei der die übergeleiteten Erregungen einen überdrehten Rechtstyp darstellen) stets eine rechtsventrikuläre Herkunft der heterotopen Kammererregungen anzunehmen ist.

Tier-Nr.	Übergeleitetes QRS (=N)			Heterotopes QRS (=E)			α_{N-E}		
	Ausschlagshöhe (in mm) in Ableitung			Ausschlagshöhe (in mm) in Ableitung				Winkel α_{QRSE}	
	I	II	III	I	II	III			
41	+ 1	+ 3,0	- 2,0	+ 71	+ 16,0	+ 8,0	- 8,0	+ 0	+ 71
40	+ 7,5	+ 5,0	- 2,5	+ 11	+ 16,0	+ 8,0	- 8,0	+ 0	+ 11
42	- 9,0	+ 3,0	+ 12,0	+ 136	+ 14,0	+ 15,0	+ 1,0	+ 38	+ 103
47	+ 6,0	+ 3,0	- 3,0	+ 0	+ 21,0	+ 5,0	- 16,0	- 16	+ 16
46	+ 16,0	+ 13,0	- 3,0	+ 19	+ 19,0	+ 5,0	- 14,0	- 13	+ 32
50	+ 2,0	+ 6,0	+ 4,0	+ 71	+ 11,0	+ 6,0	- 5,0	+ 4	+ 67
55	- 4,5	- 4,5	+ 0,0	+ 210	+ 23,0	+ 15,0	- 8,0	+ 10	- 160
57	- 1,0	+ 2,0	+ 3,0	+ 109	+ 11,5	+ 2,5	- 9,0	- 17	+ 126
53	- 1,5	+ 2,0	+ 3,5	+ 76	+ 11,0	+ 10,0	- 1,0	+ 25	+ 51
59	+ 6,0	+ 1,0	- 5,0	- 21	+ 14,0	- 3,0	- 17,0	- 39	+ 18
60	+ 0,5	+ 2,0	+ 1,5	+ 77	+ 6,0	+ 4,0	- 2,0	+ 12	+ 65

Tabelle 11 Vektoren der übergeleiteten und der heterotopen Kammererregungen nach akuter Verlegung der Lungenstrombahn mit SEPHADEX R

4.3 Erregungsausbreitung und -rückbildung

Nach der ersten Injektion von SEPHADEX^R wurden bei vier von zwölf Tieren ohne zusätzliche Untersuchungen (Gruppe A und B) Hebungen der ST-Strecken in Ableitung III mit gleichzeitigen Senkungen in den Ableitungen I und II registriert, wobei sich deutliche S-Zacken in Ableitung I entwickelten. Dieses Bild der Erregungsrückbildungsstörung wurde in gleicher Weise wie bei den Voruntersuchungen als unvollständiges McGinn-White-Syndrom aufgefaßt und in der Tabelle 6 mit + bezeichnet. Nur einmal kamen eindeutige Q-Zacken in Ableitung III hinzu, so daß das Vollbild eines McGinn-White-Syndroms vorlag. Nach höheren Gesamtdosen war das unvollständige Bild bei fünf von elf Tieren, das Vollbild bei weiteren fünf Tieren aufgetreten (Abb. 5a).

In drei Fällen konnten bei Tieren mit zusätzlichen Untersuchungen (Gruppe C und D) aus technischen Gründen (starke Wechselstromüberlagerung einzelner Registrierkanäle) zur Frage eines McGinn-White-Syndroms nicht Stellung genommen werden, so daß sechszehn Tiere zur Auswertung verblieben. Bei diesen trat das McGinn-White-Syndrom sechsmal unvollständig und einmal vollständig auf. In den auswertbaren neun Abschnitten nach höheren Dosen konnte das Syndrom fünfmal in unvollständiger und einmal in vollständiger Form erfaßt werden. Über die Gesamtzahlen aller Tiergruppen orientieren die Tabellen 6 und 10. Wie bei den Voruntersuchungen ist auch hier aus dieser Aufstellung eine Häufigkeitszunahme des unvollständigen, noch deutlicher des vollständigen McGinn-White-Syndroms nach höheren SEPHADEX^R - Dosierungen abzulesen.

In den Ableitungen I und II kamen als Zeichen uncharakteristischer Störungen der Erregungsrückbildung alleinige ST-Senkung und/oder Abflachung oder Negativierungen der T-Wellen in vier der insgesamt 12 Abschnitte nach niedrigeren SEPHADEX^R - Dosen bei den Tieren der Gruppen A und B und in fünf der insgesamt achtzehn Abschnitte bei den Tieren der Reihe C und D zur Beobachtung. Nach höheren Gesamtdosen traten diese Veränderungen bei einem von 11 Tieren (Gruppe A und B) bzw. und bei zwei von 11 Tieren (Gruppe C und D) auf. In drei Fällen wiesen die elektrokardiographischen Ableitungen der Herzstromkurve die Zeichen eines Hinterwandinfarktes auf, zweimal nach 2 x 4 mg SEPHADEX^R /kg und einmal nach 3 x 4 mg SEPHADEX^R /kg Gesamtdosis. Im großen und ganzen sind die in den Vorversuchen gewonnenen Befunde mit jenen der Hauptversuche identisch. Auch hier gingen die Veränderungen der Repolarisationsphase in den Erscheinungen des akuten Cor pulmonale unter. Sie konnten die Vorläufer des McGinn-White-Syndroms sein oder wurden von den als 'final' bezeichneten Veränderungen der Herzstromkurve überdeckt. Diese sub finem auftretenden Störungen der atrio-ventrikulären Erregungsleitung oder intraventrikulären Erregungsausbreitung erwiesen sich stets als progredient und irreversibel. Bei zwei Tieren war es während des Herzkatheterismus zu rechtsschenkelblockartigen Deformierungen des QRS-Komplexes gekommen, die sich zwar auch nicht mehr zurückbildeten, aber nicht progredient waren und mit keiner anderweitigen Beeinträchtigung des Befindes der Tiere einhergingen. Eine Stellungnahme zu einem hier eventuell vorliegenden McGinn-White-Syndrom war dadurch nicht möglich.

4.4 Vergleicht man die heparinisierten Tiere (Gruppe B, C₂, D₁) mit jenen ohne diese Vormedikation (Gruppe A, C₁, D₂), so lassen sich hinsichtlich der Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen keine Unterschiede feststellen (Tabelle 6). In der Gruppe der heparinisierten Kaninchen tritt ein McGinn-White-Syndrom sogar scheinbar häufiger auf.

4.8 Wie in den Vorversuchen ergaben sich bei den narkotisierten Tieren (Gruppe C₁, C₂, D₂) keine auffallenden Differenzen, wie aus Tabelle 6 zu sehen ist.

4.6 Fünf Kaninchen wurden zur röntgenologischen Herzgrößenbestimmung herangezogen, die nach erfolgter Leeraufnahme zwischen der 20. und 150. Sekunde nach SEPHADEX^R-Injektion erfolgte (Abb. 7a und 7b). Bei jedem dieser Tiere konnte eine Vergrößerung der Herzsilhouette um etwa 1 cm^2 , d.h. um etwa $1/9$ des Ausgangswertes nachgewiesen werden (Tabelle 12). Zu späteren Zeitpunkten nach der SEPHADEX^R-Injektion wurde bei dieser Gruppe nicht mehr systematisch untersucht, daher sollen aus diesen wenigen Einzelbefunden keine weitergehenden Schlüsse gezogen werden.

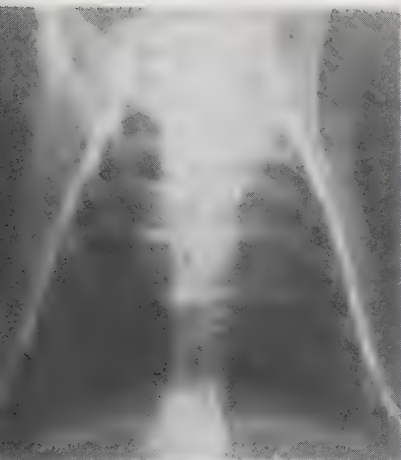


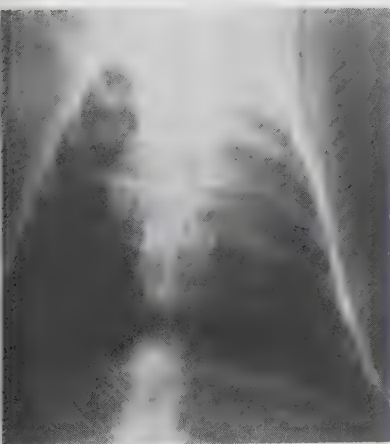
Abb. 7a und 7b

Änderungen der Herz-
größe nach Verlegung
der Lungenstrombahn
beim Kaninchen durch
SEPHADEX^R

a) vor Injektion von
SEPHADEX^R =

8,0 cm²

b) 20 Sekunden nach
Injektion von 8 mg
SEPHADEX^R /kg
(= 3 Sekunden nach
Beginn einer rechts-
ventrikulären Herz-
rhythmusstörung) =
9,5 cm²



Tier-Nr.	Gewicht in g	H e r z g r ö ß e		
		v o r	20 - 150 Sek. nach Injektion von	20 Min. (8 mg/kg)
103	2460	8,0	8,8	
104	2650	9,6	10,5	
106	2270	9,2	10,6	10,2
108	2930	4,6 ?	8,8	
110	2295	8,6	11,8	
			(60 Sek. nach der 2. Inj.)	

Tabelle 12 Röntgenologische Herzgrößenbestimmung (in cm²) nach Verlegung der
Lungenstrombahn beim Kaninchen durch SEPHADEX^R

4,7 Hämodynamische Befunde (Tabellen 13a und 13b)

Bei sechs Tieren wurden hämodynamische Messungen im arteriellen Schenkel des großen Kreislaufs sowie im rechten Ventrikel bzw. rechtsatrial oder zentralvenös vorgenommen. Die Druckmessungen ergaben nach SEPHADEX^R - Dosen von 4 mg/kg einen raschen Anstieg des rechtsventrikulären und einen etwas späteren Abfall des arteriellen Druckes (Abb. 8a). Nach höheren Anfangsdosen oder wiederholter Zufuhr von SEPHADEX^R konnte ein schneller Abfall der systemischen und diastolischen Blutdruckwerte erzielt werden (Abb. 8b).

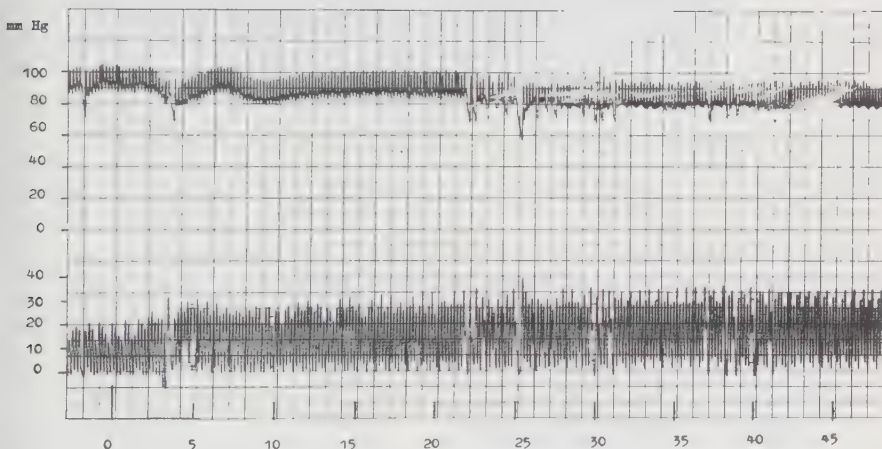


Abb. 8a

Hämodynamische Veränderungen infolge mechanischer Verlegung der Lungenstrombahn des Kaninchens mittels SEPHADEX^R

(zweimal 4 mg/kg) nach der 1. Injektion.

Oben: arterieller Druck

Unten: rechtsventrikulärer Druck

Zeitangabe in Sekunden

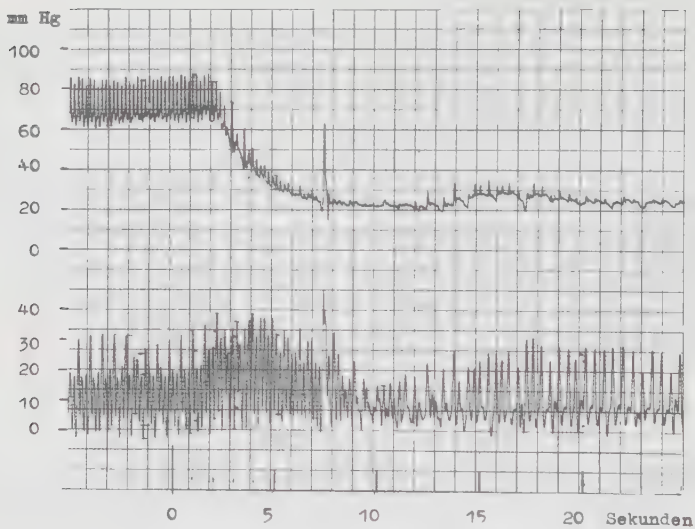


Abb. 8b (vergleiche Abb. 8a)

Nach der 2. Injektion

Oben: arterieller Druck

Unten: rechtsventrikulärer Druck

Eine Gegenüberstellung mit den gleichzeitig aufgenommenen Herzstromkurven ergab, daß die stärksten Herzrhythmusstörungen dann einsetzen, wenn der rechtsventrikuläre (bzw. rechtsatriale) Druck bereits angestiegen, die arteriellen Drucke aber noch wenig beeinträchtigt waren (1. Injektion bei Tier Ho 51 und Ho 62; 2. Injektion bei Tier Ho 64). Ein McGinn-White-Syndrom hingegen trat dann auf, wenn der systolische arterielle Druck unter 80 mm Hg absank. In dieser Phase waren ventrikuläre Rhythmusstörungen selten. Über Einzelheiten orientieren die Tabellen 13a und 13b.

Tabelle 13a

lithodynamische und elektrokardiographische Veränderungen nach intravenöser Injektion von SEPHADEN K (zweimal 4 mg/kg) beim Kaninchen

Zeit Uhr, min, Sek.	Frequenz	Druck		
		art.	ventr.	
11 00	316			elektrokardiographische Veränderungen regelmäßiger Sinusrhythmus unauffällige intraventrikuläre Erregungsausbreitung
Herzkatheterisierung				
11 13	296	102/85	18/0	Sinusrhythmus mit vereinzelt einfallenden rechtsventrikulären Extrasystolen
11 14	194	103/87	18/0	Rechtsschenkelblock "
Injektion von 4 mg SEPHADEN K / kg i.v.				
11 15 02	103/87	18/0		1 rechtsventrikuläre Extrasystole
04				
05	96/82	20/2		
10	296	95/80	24/2	
20	300	100/84	29/3	
22				
30	310	94/77	28/4	
40	308	94/79	30/3	
50	312	93/78	30/4	
11 16 00	312	88/72	22/0	rechtsventrikuläre Extrasystolen bis zur Bigeminie
10	318			
20	320			
53				
11 17	324			
11 20	330			
11 23	322	89/71	26/2	
11 25	314			
11 30	308	85/65	25/1	
Injektion von 4 mg SEPHADEN K / kg i.v.				
01	85/65	26/2		
02	84/64	33/4		
03	74/49	31/7		1 linksventrikuläre Extrasystole
05	37/31	32/5		1 rechtsventrikuläre Extrasystole
10	420	22	15/2	Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie
20	135	26/23	26/2	

Ende der gemessenen rechtsventrikulären Extrasystole

Tier-Nummer	Körpergewicht in g Pause zur Vorangegangenen Injektion in Minuten	SEPHADEX-Dosis in g/kg KG	Druckwerte										Ort der in den Spalten B angegebenen Druckwerte	
			v o r		30 Sekunden		50 Sekunden		5 Minuten		der supraventrikulären Rhythmusstörung	der ventrikulären Rhythmusstörung	rechts- ventrikulär	zentralvenös bzw. rechtsatrial
			n a c h		Injektion von SEPHADEX R intravenös									
					A = arteriell B = rechtsventrikulär, rechts- atrial oder zentralvenös									
			A	B	A	B	A	B	A	B	A	B		
121	2605 + 15	4	103/87 85/65	18/0 25/1	94/77 26/23	28/4 26/2	88/72	22/6	89/71	26/2	I vz	I vz	des Hglinn-White-Syndroms (+ unvollst., + vollständlg)	Ort der in den Spalten B angegebenen Druckwerte
119	3940 +	8	96/76	21/-1	21 30/3 21/5	20 27/8					II xv	II xv	der supraventrikulären Rhythmusstörung	
116	2620 + 30	8	107/90 82/58	11/7 +6,0	82/60 25	21/11 -10,0	80/56 23	23/17 +11,0	92/72	21/17	III xvz	III xvz		
117	3090 0	8	96/94	+4,5	20	+9,0					vz	vz		
127	2895 +	4	120/96	+2,75	105/83	+4,75	72/53	+4,75	72/54	+3,5	III xvz	III xvz		
15		4	68/41	+4,5	54/32	+4,75	53/33	+4,75	43/28	-5,0	0	0		
15		4	43/26	+5,5	28/20	+8,5	22/17	+8,5			vz	vz		
129	1900 0	4	96/78	-1,0	92/76	-1,0	91/76	-1,0	92,7/75	-1,0	0	0		
15		4	94/78		80/70		76/62	-2,25	82/68	+4,5	II	II		
15		4	82/70	+4,0	82/70	+5,0	79/67	+5,5	80,60	+6,0	vz	vz		
15		4	77/64	+4,75	27	+9,5					0	0		

Tabelle 13b
Hämodynamische und elektrokardiographische Veränderungen nach akuter Verlegung der Lungen-
strombahn mit SEPHADEX R bei 6 Kaninchen
x = linksventrikulärer Ursprung der Herzrhythmusstörung

Beispiele für elektrokardiographische Veränderungen nach intravenöser Injektion von SEPHADEX G 75^R beim Kaninchen:

Tier Hch 40 7.11.1967

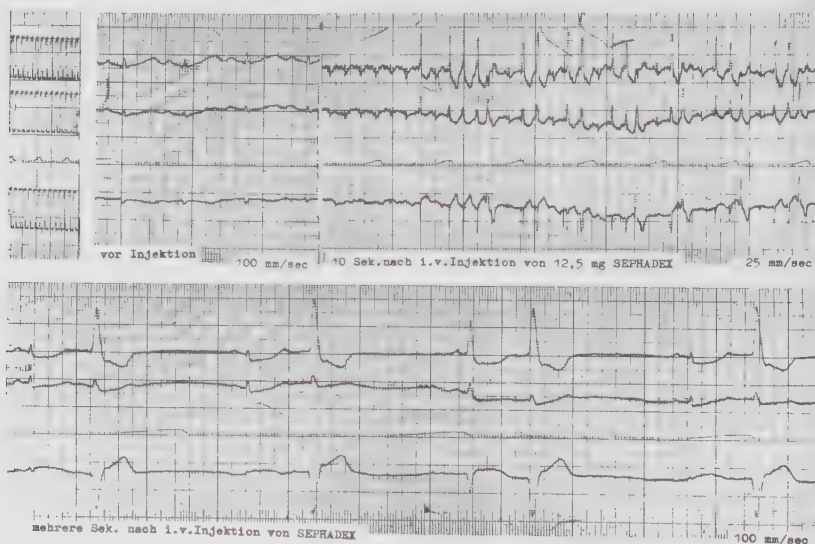


Abb. 9a Tier Hch. 40

Oben links: Sinusrhythmus, 274/min.

Oben rechts: Unterbrechung des Sinusrhythmus durch Salven von rechtsventrikulären Extrasystolen, die gelegentlich durch eine linksventrikuläre Extrasystole abgeschlossen werden.

Unten: Sinusbradykardie (150/min.) mit monotopen rechtsventrikulären Extrasystolen. Bei der 5. QRS-Gruppe kann es sich um eine Kombinationssystole oder um eine einfache atrioventrikuläre Dissoziation mit geringer intraventrikulärer Erregungsausbreitungsstörung handeln. Die übergeleiteten Kammererregungen zeigen eine deutliche ST-Strecken-Senkung in I und II sowie eine ST-Strecken-Hebung in III.

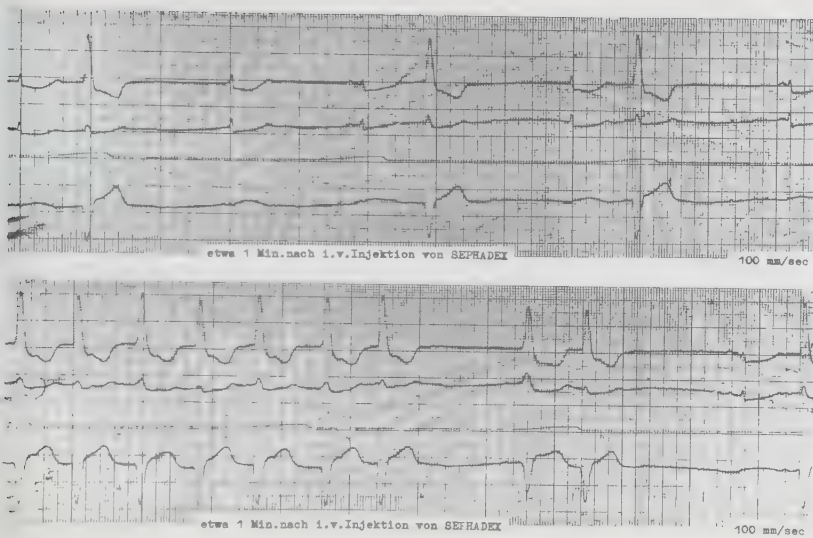


Abb. 9b Tier Hch. 40

Oben: Einfache atrioventrikuläre Dissoziation (1., 3., 4., 6. und letzte QRS-Gruppe) mit monotopen rechtsventrikulären Extrasystolen. McGinn-White-Syndrom

Unten: (parasystolischer) Kammereigenrhythmus (Frequenz um 280/min.), P-Wellen sind in den ST-Strecken der Ableitung I zu vermuten. Die vorletzte QRS-Gruppe entspricht einer übergeleiteten Kammererregung.

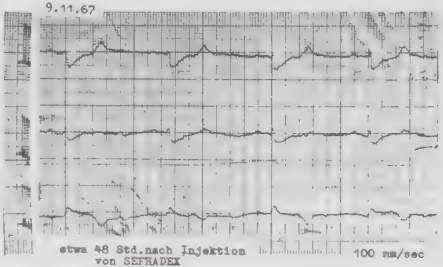
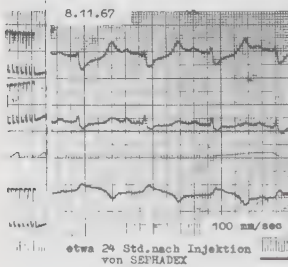
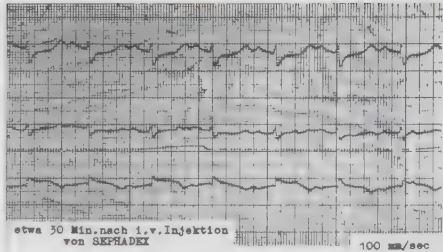
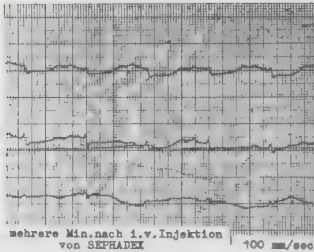


Abb. 9c Tier Hch. 40

Oben links: Sinusrhythmus, 264/min., QRS 0,03 sec., deutliche ST-Strecken-Senkung in I und II.

Oben rechts: Sinusrhythmus, 260/min., QRS 0,04 sec., kleine Q-Zacken in III, deutlichere S-Zacken in I, ST-Strecken-Senkung in I und II, ST-Strecken-Hebung in III mit Übergang in terminal negative T-Wellen: Vollbild des McGinn-White-Syndroms.

Unten links: Sinusrhythmus, 246/min., QRS 0,05 sec., Konfiguration der QRS-Komplexe wie bei Wilson-Block. Vertiefung der terminal negativen T-Wellen in III.

Unten rechts: Sinusrhythmus, um 162/min., überdrehter Rechtstyp, QRS 0,05 sec., Rückgang der ST-Strecken-Verlagerung, jedoch noch terminale T-Negativitäten in III.

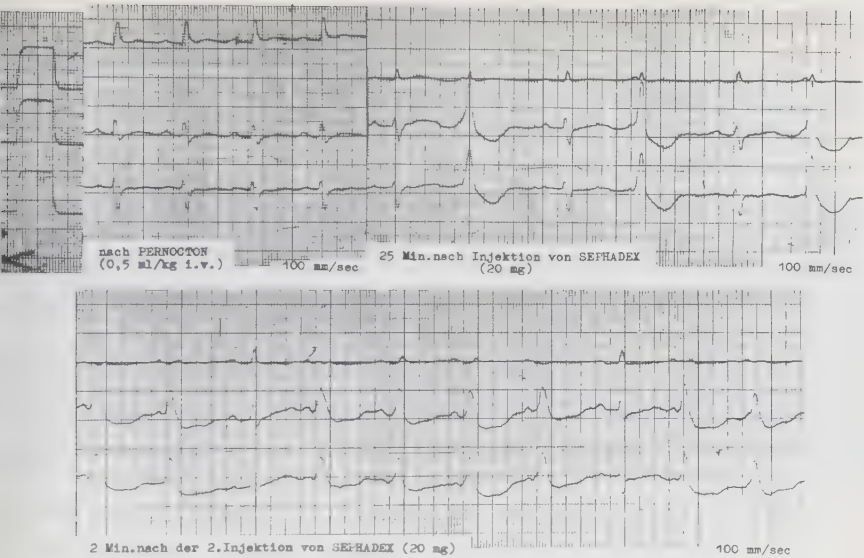


Abb. 10a

Tier Hch. 44

Oben links: Sinusrhythmus, 258/min., angedeutete Hebung der ST-Strecke in I, PQ 0,075 sec., QT nicht sicher abgrenzbar.

Oben rechts: Der Sinusrhythmus (206/min.) wird durch ventrikuläre Extrasystolen, deren Beginn in die P-Welle fällt, im Bigeminustakt unterbrochen.

Unten: Nach der 3. und 8. QRS-Gruppe, die Ausdruck übergeleiteter Kammererregungen sind, folgen bis zu vier dissoziierte Kammererregungen, deren Beginn in das Ende der P-Wellen fällt. Die Frequenz der P-Wellen beträgt 238/min.

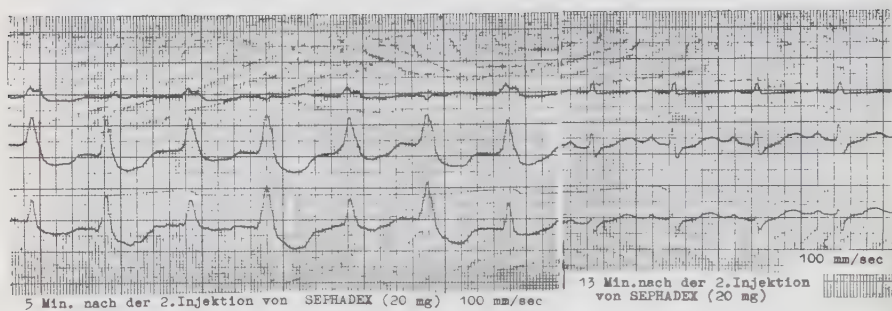


Abb. 10b

Tier Hch. 44

Links: P-Wellen sind nicht erkennbar. Aus der Entwicklung dieses Rhythmus ist anzunehmen, daß sie mit dem QRS-Komplex zusammenfallen: parasystolischer Kammereigenrhythmus, 240/min.

Rechts: Sinusrhythmus, 238/min., T-Wellen-Abflachung in I.

D i s k u s s i o n

Die intravenöse Zufuhr von SEPHADEX G 75^R führte zur akuten Verlegung des Lumens der Lungengefäße beim Kaninchen. Nach hohen Dosen dieser 40 - 120 μ großen Partikel verstarben die Tiere unter den Erscheinungen des akuten Cor pulmonale, bei niedrigen Dosen überlebten sie den Versuch. Überlebende Tiere zeigten häufig phasenweise auftretende Herzrhythmusstörungen. Die Untersuchungen ergaben, daß ein schließlich ad exitum führendes akutes Cor pulmonale trotz nachgewiesener Druckbelastung des rechten Ventrikels keineswegs immer unter dem Vollbild des McGinn-White-Syndroms auftrat, es entwickelte sich hingegen häufiger das Bild eines unvollständigen McGinn-White-Syndroms (d.h. ST-Streckenhebung in III, S-Zacken in I, ST-Streckung in I/II, aber keine Q-Zacken in III und nur angedeutete terminale T-Negativitäten in III).

Häufiger wurden Herzrhythmusstörungen beobachtet. Bei genauerer Betrachtung der Rhythmusstörungen fiel die linksschenkelblockartige Deformierung der QRS-Gruppen auf, die für eine rechtsventrikuläre Lokalisation der heterotopen Reizbildungen spricht. Von HOLZMANN (9) zitierte Untersuchungen, die am freigelegten Affenherzen durchgeführt wurden, zeigten, daß sich die Ableitung I bei allen normalerweise vorkommenden Herzlagen zur Bestimmung der Kammerseite eines Extrasystolenursprungs eignet. Für die Feststellung eines basalen oder apikalen Ursprungsortes aber muß die Herzlage berücksichtigt werden. Nach UNGHVARY (31) folgen die Extrasystolen in den Standardableitungen der Einthoven'schen Regel; für die Bestimmung ihrer Ausgangsstelle sei ferner der Winkelabstand zwischen den elektrischen Herzachsen der übergeleiteten und der heterotopen Kammererregung maßgebend. Hierbei bleibt unberücksichtigt, daß das Kammerseptum keine streng sagittale Richtung einnimmt. Es wäre demnach möglich, daß eine von dorsal basisnahen Bezirken des linken Ventrikels ausgehende Extrasystole eine rechtsventrikuläre Herkunft vortäuschen könnte. Eine Zuordnung der in Septumnähe entstehende Extrasystole dürfte somit nicht immer möglich sein.

Erhebliche Störungen der Repolarisationsphase verschiedener Ausbildung (u.a. auch das McGinn-White-Syndrom) sowie irreversible bradycarde Rhythmusstörungen traten hauptsächlich in terminalen Stadien auf und wurden als Zeichen der schwersten rechtsbetonten oder allgemeinen Coronarinsuffizienz gedeutet. Für die Genese der ventrikulären Rhythmusstörungen ist zu diskutieren, ob eine Verminderung des coronaren Sauerstoffangebotes bzw. ein Mißverhältnis zwischen Angebot und gesteigertem Bedarf der druckbelasteten Muskulatur eine weitere Bedingung neben der nachgewiesenen pulmonalen Hypertonie zur Auslösung ventrikulärer Extrasystolen darstellt. Diese Möglichkeit kann für die rechtsventrikulären Heterotopien nicht sicher ausgeschlossen werden, obwohl unter der Bedingung der rechtsbetonten Coronarinsuffizienz vorwiegend die Bilder eines unvollständigen oder vollständigen McGinn-White-Syndroms auftreten.

Nach den Untersuchungen von HEINRICH ist für die Auslösung linksventrikulärer Extrasystolen durch akute Druckbelastung des linken Ventrikels die Annahme einer zusätzlichen (relativen) Coronarinsuffizienz nicht notwendig, da in diesem Falle das Coronarsystem unter einem erhöhten Perfusionsdruck steht, die arterielle Sauerstoffsättigung regelrecht ist und die linksventrikulären Extrasystolen meistens bereits wenige Sekunden nach der akuten Drucksteigerung einsetzen. Diese Beobachtung führte zu der Annahme, daß die ventrikulären Rhythmusstörungen Ausdruck einer akuten Dilatation des Ventrikels sind. DUDEL (5) konnte in seinen Untersuchungen über relativ geringe Dehnung isolierter Purkinjefasern das Auftreten von Arrhythmien zeigen. Die plötzliche Dehnung der Herzhöhlen wird auch von TRAUTWEIN (30) für einen besonders wirksamen Mechanismus zur Auslösung eines ektopischen Reizes gehalten. Die Dilatation des Herzmuskels steigert nach KORTH und SCHMIDT (18) neben Hypoxie und Hypercapnie die diastolische Depolarisation, die über einen vorzeitigen Aufbau des Reizschwellenpotentials die Entstehung von Extrasystolen erklären kann.

Wir sehen in der Dilatation des Ventrikels die Ursache der ventrikulären Rhythmusstörungen. Hieraus stellt sich aber die Frage, warum diese nur episodisch auftreten. Nach mechanischer Verlegung der Lungenstrombahn mit SEPHADEX G 75^R muß mit einer länger bestehenbleibenden, nach höheren Dosen wohl irreversiblen Dilatation gerechnet werden. Trotz dieses Befundes konnten die Rhythmusstörungen nur phasenweise beobachtet werden. Diese Erscheinung ist einerseits dadurch erklärbar, daß die Heterotopien nur während der Entwicklung der Dilatation auftreten und daß sie wieder verschwinden, wenn keine weitere Größenzunahme des Herzens eintritt. Andererseits wäre auch eine zusätzliche Adaptation des Lungengefäßsystems an die erhöhten Druckverhältnisse durch Eröffnung arteriovenöser Shunts denkbar.

Die rechtsventrikulären Herzrhythmusstörungen scheinen insgesamt betrachtet in einer Phase des akuten Cor pulmonale aufzutreten, in der ein McGinn-White-Syndrom noch nicht vorliegt. Die Annahme, daß sie in einer Phase des Druckanstieges im rechten Ventrikel bei noch nicht oder nur wenig abgesunkenem Druck im großen Kreislauf beginnen, wurde durch die gleichzeitig durchgeführten Druckmessungen bestätigt. Für ein McGinn-White-Syndrom muß offenbar noch eine (vielleicht nur relative) coronare Mangeldurchblutung zu der Druckbelastung des rechten Ventrikels hinzutreten. Die Bedingungen für die Entwicklung eines McGinn-White-Syndroms können sich während Herzrhythmusstörungen ausbilden, wenn die pulmonale Zirkulationsstörung weiter zunimmt oder eine tachycarde Herzrhythmusstörung zu einer unökonomischen Herztätigkeit geführt hat. Mit dem Auftreten eines McGinn-White-Syndroms wurden nur noch sehr selten rechtsventrikuläre sondern mehr supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen registriert.

V. Zusammenfassung

Bei 30 Kaninchen wurden Korpuskeln definierter Größe und Menge (SEPHADEX G 75^R) intravenös injiziert, um die bei akuter Verlegung der Lungengefäße auftretenden Veränderungen am Herzen elektrokardiographisch studieren zu können. Bei sechs Tieren wurden zusätzlich hämodynamische Messungen im arteriellen Schenkel des großen Kreislaufs sowie im rechten Ventrikel bzw. rechtsatrial oder zentralvenös vorgenommen. Eine röntgenologische Bestimmung der Herzgröße erfolgte an fünf Tieren.

Auffälligster und häufigster Befund war das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, die aufgrund eingehender Analyse ihrer QRS-Form als rechtsventrikuläre Allorhythmien gedeutet wurden; sie waren nach niedrigeren Gesamtdosen SEPHADEX G 75^R häufiger (bei 24 von 30 Tieren) als nach höheren Gesamtdosen (bei neun von 22 Tieren).

Supraventrikuläre Extrasystolen bzw. Vorhofflimmern und das unvollständige McGinn-White-Syndrom ließen hingegen eine Zunahme ihrer Häufigkeit nach höheren Dosen, d.h. nach stärkerer Verlegung der Lungenstrombahn, erkennen. Die gleichzeitig erhobenen hämodynamischen und röntgenologischen Befunde ließen annehmen, daß die rechtsventrikulären Rhythmusstörungen dann auftraten, wenn der rechtsventrikuläre bzw. rechtsatriale Druck bereits angestiegen, die arteriellen Drucke aber noch wenig beeinträchtigt waren. Ein McGinn-White-Syndrom entwickelte sich dann, wenn zu dem Anstieg des rechtsventrikulären Druckes ein Absinken des systolischen arteriellen Druckes unter 80 mm Hg hinzutrat; in dieser Phase waren die ventrikulären Rhythmusstörungen seltener, die supraventrikulären hingegen häufiger.

Diese Beobachtungen führten zu der Schlußfolgerung, daß die akute Dilatation des plötzlich druckbelasteten rechten Ventrikels (bzw. Vorhofs) durch das experimentell erzeugte akute Cor pulmonale für die hierbei zu beobachtenden ventrikulären (bzw. supraventrikulären) Herzrhythmusstörungen verantwortlich zu machen ist.

L i t e r a t u r

1. BÜCHNER, C. und G. KÖNN:
Temporär chronisches Cor pulmonale im Tierexperiment nach rezidivierender Mikroembolie.
Beitr. path. Anat. (Jena) 121, 170 (1959)
2. CALDINI, P.:
Pulmonary hemodynamics and arterial oxygen saturation in pulmonary embolism.
J. Appl. Physiol. (Wash.) 20, 184 (1965)
3. DEXTER, L.:
Cardiovascular Responses to Experimental Pulmonary Embolism.
In: Pulmonary Embolic Disease. Proceedings from the Symposium on Pulmonary Embolic Disease. Boston, May 22-23 (1964), Grune, New York, 1965
- 4a. DIXON, A.C.:
The pathologic changes associated with the intravenous use of Sephadex.
American J. Chir. Path. 52, 587 (1969)
4. DOTTER, C.T. and D.S. LUKAS:
Acute cor pulmonale.
Amer. J. Physiol. 164, 254 (1951)
5. DUDEL, J. und W. TRAUTWEIN:
Das Aktionspotential und Mechanogramm des Herzmuskels unter dem Einfluß der Dehnung.
Cardiologia (Basel) 25, 344 (1954)
6. EGEDY, E., A. DUDITS and P. RADNAI:
Elektrokardiographischer Nachweis durch Luftembolie verursachter Herzschädigungen.
Zschr. exper. Med. 92, 324 (1933)

7. HEINE, F. und O. NAGEL:
Das Elektrokardiogramm nach venöser Luftembolie.
Arch. Kreislaufforsch. 20, 361 (1951)
8. HEINRICH, F.:
Zur Pathogenese der elektrokardiographischen Veränderungen beim
Sanarelli-Schwartzmann Phänomen des Kaninchens. Gießen 1968
- 8a. HEINRICH, F. und MENTEL, J.:
Endotoxinwirkungen auf das Elektrokardiogramm des Kaninchens.
Klin. Wschr. 12, 671 (1968)
9. HOLZMANN, M.:
Klinische Elektrokardiographie.
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1961
10. HYLAND, J.W., T.E. PIEMME, S. ALEXANDER, F.W. HAYNES,
G.T. SMITH and L. DEXTER:
Behavior of pulmonary hypertension produced by serotonin
and emboli.
Amer. J. Physiol. 205, 591 (1963)
11. IRWIN, J.W., W.S. BURRAGE, C.E. AIMAR and R.W. CHESANT:
Microscopical observations of the pulmonary arterioles,
capillaries, and venules of the living guinea pigs and
rabbits.
Anat. Rec. (Philadelphia) 119, 391 (1954)
12. KAKLSTORF, A.:
Möglichkeiten und Ergebnisse röntgenologischer Herzvolumen-
bestimmung.
Klin. Wschr. 17, 223 (1938)
13. KAULBACH, W.:
Herzschädigung bei Fettembolie.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 293, 781 (1960)

14. KAULBACH, W. und K. BENNINGER:
Experimentelle Fettembolie mit elektrokardiographischen und
histologischen Untersuchungen.
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 300, 48 (1962)
15. KERBER, B.:
Experimentelle Studien über venöse Luftembolie.
Fortschr. Röntgenstr. 57, 439 (1938)
16. KNISELY, W.H., J.M. WALLACE, M.S. MAHALEY and W.M. SATTERWHITE:
Evidence, including in vivo observations, suggesting mechanical
blockage rather than reflex vasospasm as the cause of death
in pulmonary embolization.
Amer. Heart J. 54, 483 (1957)
17. KÜNN, G. und P. BÉRG:
Tierexperimentelle chronische pulmonale Hypertonie nach
reidivierender Mikrolungenembolie und ihre Rückwirkungen auf
Herz und Arterien.
Beitr. path. Anat. (Jena) 132, 86 (1965)
18. KORTH, C. und J. SCHMIDT:
Rhythmusstörungen des Herzens.
Münch. med. Wschr. 108, 2197 (1966)
19. LEIDEL, S.:
Elektrokardiographische Veränderungen beim Kaninchen unter
dem Einfluß von Hydroxytryptamin (= Serotonin).
Dissertationsarbeit, Gießen, in Vorbereitung
20. LIEBERMAN, J.S., A. TAYLOR and I.S. WRIGHT:
The effect of intravenous trypsin administration on the
electrocardiogram of the rabbit.
Circulation 10, 338 (1954)

21. MALINOW, M.R., L.N. KATZ and B. KONDO:
Is there a vagal pulmocoronary reflex in pulmonary embolism?
Amer. Heart J. 31, 702 (1946)
22. McKAY, D.G. and S.S. SHAPIRO:
Alterations in the blood coagulation system induced by
bacterial endotoxin.
J. Exper. Med. 107, 353 (1958)
23. MEESSEN, H.:
Über experimentelle Lungenembolie durch Glasperlen.
Arch. Kreislaufforsch. 6, 117 (1940)
24. MENDLOWITZ, M.:
Experimental pulmonary embolism.
J. Thorac. Surg. (S.Louis) 8, 204 (1938)
25. MENTEL, I.:
Veränderungen im Elektrokardiogramm des Kaninchens während
des Sanarelli-Schwartzmann-Versuches.
Inaug. Diss., Gießen, 1967
26. RODRIGUEZ-ERDMANN, F.:
Über eine einfache Methode zur wiederholten Blutgewinnung
beim Kaninchen.
Pflügers Arch. Physiol. 269, 306 (1959)
27. ROHRER, F.:
Volumenbestimmung von Körperhöhlen und Organen auf
orthodiagraphischem Wege.
Fortschr. Röntgenstr. 24, 285 (1916)
28. SPANG, K.:
Die Rhythmusstörungen des Herzens.
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1957

29. STARTMANN, G. und P. UHLENBRUCK:
Über das Elektrokardiogramm nach Luftembolie.
Zschr. Kreislaufforsch. 20, 193 (1928)
30. TRAUTWEIN, W.:
Physiologie der Herzirregularitäten.
In: SPANG, K. (28)
31. UNGHVARY, L.v:
Die Bestimmung der Ausgangsstellen der ventrikulären
Extrasystolen.
Klin. Wschr. 32, 1115 (1938)
32. WALDER, R.:
Elektrokardiographische und histologische Untersuchungen des
Herzens bei experimenteller Luft- und Fettembolie, sowie bei
Embolie durch Stärkesuspension.
Beitr. path. Anat. (Jena) 102, 485 (1939)
33. ZUCKERMANN, R., M.I. RODRIGUEZ, D. SODI-PALLARES and A.BISTENI:
Electropathology of acute cor pulmonale.
Amer. Heart J. 40, 805 (1950)

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei meiner Arbeit unterstützten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. F. Heinrich. Er überließ mir nicht nur das Thema, sondern unterstützte mich jederzeit mit Ratschlägen hinsichtlich der technischen und wissenschaftlichen Durchführung der Arbeit. Herr Prof. Dr. Heinrich führte mich ferner in das spezielle Gebiet der Deutung von Elektrokardiogrammen ein.

Ferner gebührt auch Herrn Prof. Dr. H. Neuhof und Herrn Prof. Dr. E. Naegele mein Dank für ihre Hilfe bei den hämodynamischen und röntgenologischen Untersuchungen.

Schließlich bedanke ich mich bei Herrn Kastenmeier aus der Röntgenabteilung der Medizinischen Klinik für die Anfertigung der Röntgenaufnahmen, sowie bei Fräulein Knappe und bei Herrn Wirth aus der Fotoabteilung der Chirurgischen Klinik für die zuverlässige Anfertigung der photographischen Abbildungen.

L e b e n s l a u f

Am 9. Januar 1942 wurde ich als drittes Kind des Kaufmannes Ferdinand Josef Hoffmann und seiner Ehefrau Paula, geb. Meyer, in Bochum geboren.

Meine Einschulung erfolgte Ostern 1948 in Bochum. Ab Ostern 1954 besuchte ich das Internat des Landschulheimes "Steinmühle" in Cappel/Marburg (Lahn), wo ich am 26.2.1963 das Reifezeugnis erwarb.

Im Sommersemester 1963 erhielt ich die Zulassung zum Medizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg und beendete das Studium im Frühjahr 1970 mit dem Staatsexamen an der Justus Liebig-Universität in Gießen.

Die Medizinalassistentenzeit leistete ich in Gießen zu je vier Monaten in der Medizinischen-, Chirurgischen- und Kinderklinik der Justus Liebig-Universität ab und erhielt meine Bestallung als Arzt im Mai 1970.

Seit dem 1. Juni 1971 bin ich als Assistenzarzt in der Chirurgischen Universitätsklinik Gießen tätig.

Am 29.5.1970 heiratete ich die Lehrerin Christiane Filipek.

Chemoprint-Druck 63 Gießen Frankfurter Str. 129 Ruf (0641) 75712